

Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

**Carcinoma das células transicionais da bexiga em cães:
diagnóstico e tratamento**

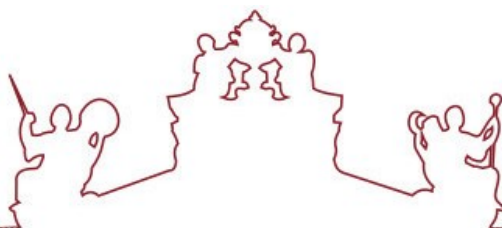
Daniel de Olival Pereira

Orientador(es) | David Orlando Alves Ferreira

Sébastien Deleporte

Joana Margarida Ferreira da Costa Reis

Évora 2020



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

**Carcinoma das células transicionais da bexiga em cães:
diagnóstico e tratamento**

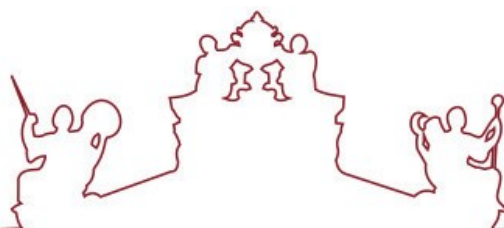
Daniel de Olival Pereira

Orientador(es) | David Orlando Alves Ferreira

Sébastien Deleporte

Joana Margarida Ferreira da Costa Reis

Évora 2020



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Maria João Marinho Lança Silva Almeida (Universidade de Évora)

Vogais | David Orlando Alves Ferreira (Universidade de Évora) (Orientador)
Margarida Pires Simões (Universidade de Évora) (Arguente)



Agradecimentos

Em primeiro lugar, é extremamente importante para mim agradecer aos meus pais. A minha mãe que, para além de me ensinar a ser forte e lutar pelos meus ideais, teve a ideia, que não parecia tão genial na altura, mudar-me de país para seguir o meu sonho. Agradeço-a para a paciência que teve comigo em tempos em que o meu filho, a milhares de quilómetros, se sentia ansioso e stressado por causa dos exames. Agradeço-a, também, pelas chamadas que duraram horas e que me faziam sentir como se estivesse em casa. Agradeço ao meu pai, sem quem isto não seria possível. Foi a pessoa que me deu mais força nesses últimos anos e que acreditou tanto em mim que conseguiu fazer com que também acreditasse. É o meu pilar, a pessoa mais boa e genuína que conheço e, por isso, agradeço-o por tudo.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer toda a equipa da clínica LorraineVet pela forma como me acolheram e me deram a aspiração de ser o melhor médico veterinário possível. Agradeço-os pela paciência que tiveram comigo até mesmo após o término do meu estágio curricular. Encontraram-se sempre disponíveis para as minhas dúvidas.

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor David Ferreira pela disponibilidade, orientação e eficiência durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

Não podia deixar de agradecer, também, aos meus amigos. Primeiramente, aos meus amigos de sempre que me ajudaram a tornar-me a pessoa que sou hoje e que acreditaram em mim desde o princípio desse meu sonho. A Clara, que, apesar de estar noutro país, percorreu comigo caminhos tortuosos ao longo da minha jornada em Portugal. Aos meus amigos que conheci ao longo do meu percurso académico e que, rapidamente, se tornaram parte da minha nova família. Em especial a Megui, que tomou conta de um rapazinho acabado de chegar de França e o tornou num homem organizado, humilde, sincero e verdadeiro. As minhas afilhadas e afilhados e toda a minha família académica. Em especial a Débora e ao Rui que me ensinaram que, na vida, nunca se deixa de aprender e que o mais importante é amar-se a si próprio.

Aos meus irmãos que, apesar de me terem atormentado como se atormenta um irmão mais novo, me apoiaram ao longo do meu percurso. Agradeço-os por serem seres simples e compreensíveis com quem nada é complicado e tudo se resolve com amor. Agradeço, também, ao resto da minha família, em particular ao meu tio Cláudio e a Mary por terem estado presente na altura da minha chegada a Portugal e por, de certa forma, terem conseguido tomar o lugar de pais enquanto mais o precisava.

Ao meu namorado, por ter sido um grande apoio moral ao longo da elaboração deste trabalho e por ser um excecional ouvinte, amigo e parceiro.

Por fim, agradeço aos seres maravilhosos que passaram pela minha vida, em especial ao Chocolat que marcou a minha vida como nenhum outro animal. Continua, ainda hoje, a dar-me coragem e sobretudo um propósito para alcançar o meu sonho de ser, um dia, médico veterinário.

Resumo

Carcinoma das células transicionais da bexiga em cães: diagnóstico e tratamento

O presente relatório foi realizado no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular, fazendo esta parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária da Universidade de Évora. O estágio curricular teve uma duração de cinco meses e foi realizado na clínica LorraineVet em Ludres, França. Encontra-se dividido em introdução, descrição das atividades desenvolvidas, desenvolvimento do tema e conclusão. Será, também, relatado um caso clínico de uma cadela de raça Spitz à qual foi diagnosticada um carcinoma das células transicionais da bexiga com recurso a ultrassonografia, TAC e exérese cirúrgica com subsequente diagnóstico histopatológico. O carcinoma das células transicionais é a neoplasia mais frequente da bexiga. Ocorre maioritariamente em fêmeas e os cães de raça Scottish Terrier apresentam uma maior predisposição. Devido a sua localização mais frequente no trigono vesical, a sua excisão cirúrgica nem sempre é possível. O tratamento médico consiste na administração de um agente quimioterápico em combinação, ou não, de um anti-inflamatório não esteróide. O prognóstico é dependente, entre outros fatores, da presença de metástases.

Palavras-chaves: animais de companhia, carcinoma das células transicionais, quimioterapia, cistotomia, cistectomia

Abstract

Transitional cell carcinoma of the bladder in dogs: diagnosis and treatment

The present report was written following the curricular internship of the Veterinary Medicine master's degree at the University of Évora. The internship had the duration of five months at the LorraineVet clinic in Ludres, France. The report is divided into introduction, description of activities developed, theme development and conclusion. A case report of a female Spitz dog with transitional cell carcinoma of the bladder will be presented for which ultrasonography, TAC images and surgical resection with histopathological characterization was used for diagnosis. The transitional cell carcinoma is the most common tumor of canine urinary bladder. It occurs mostly in the bitch and in the Scottish Terriers breed. Due to its common location in the vesical trigone, its surgical resection is often impossible. The medical therapy consists in a chemotherapy combined, or not, with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Its prognosis depends, among other factors, on the presence of metastasis.

Keywords: small animal, transitional cell carcinoma, chemotherapy, cystotomy, cystectomy

Índice geral

AGRADECIMENTOS	- 1 -
ABSTRACT.....	- 2 -
ÍNDICE GERAL	- 3 -
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	- 6 -
ÍNDICE DE FIGURAS.....	- 7 -
ÍNDICE DE TABELAS.....	- 9 -
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	- 11 -
I. INTRODUÇÃO.....	- 14 -
II. RELATÓRIO DE CASUÍSTICA	- 15 -
1. AFEÇÕES MÉDICAS	- 16 -
1.1. <i>Procedimentos médicos</i>	- 16 -
1.2. <i>Exames complementares de diagnóstico</i>	- 17 -
1.3. <i>Gastroenterologia e glândulas anexas</i>	- 19 -
1.4. <i>Oncologia</i>	- 21 -
1.5. <i>Urologia</i>	- 23 -
1.6. <i>Otorrinolaringologia</i>	- 24 -
1.7. <i>Oftalmologia</i>	- 27 -
1.8. <i>Doenças do sistema respiratório</i>	- 28 -
1.9. <i>Dermatologia</i>	- 31 -
1.10. <i>Reprodução, Ginecologia e Andrologia</i>	- 32 -
1.11. <i>Neurologia</i>	- 34 -
1.12. <i>Doenças músculo-esqueléticas</i>	- 34 -
1.13. <i>Cardiologia</i>	- 36 -
1.14. <i>Endocrinologia</i>	- 37 -
1.15. <i>Doenças infecciosas</i>	- 39 -
1.16. <i>Odontostomatologia</i>	- 40 -
1.17. <i>Toxicologia</i>	- 42 -
1.18. <i>Hematologia</i>	- 44 -
2. MEDICINA PREVENTIVA.....	- 45 -
2.1. <i>Vacinação</i>	- 46 -
2.2. <i>Identificação eletrónica</i>	- 47 -
2.3. <i>Desparasitação</i>	- 47 -
3. AFEÇÕES CIRÚRGICAS	- 48 -
3.1. <i>Cirurgia geral e dos tecidos moles</i>	- 48 -
3.2. <i>Cirurgia ortopédica</i>	- 50 -
III. MONOGRAFIA: CARCINOMA DAS CÉLULAS TRANSICIONAIS DA BEXIGA.....	- 51 -
1. ANATOMIA E HISTOLOGIA DA BEXIGA	- 52 -
1.1 <i>Anatomia da bexiga</i>	- 52 -
1.2 <i>Histologia da bexiga</i>	- 52 -
2. FATORES DE RISCO	- 53 -
2.1 <i>Predisposição racial</i>	- 54 -
2.2 <i>Predisposição sexual</i>	- 54 -

2.3	<i>Predisposição hormonal</i>	- 55 -
2.4	<i>Herbicidas</i>	- 55 -
2.5	<i>Inseticidas</i>	- 55 -
2.6	<i>Tratamento com ciclofosfamida</i>	- 56 -
2.7	<i>Complemento de ração</i>	- 57 -
3.	CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CCT	- 57 -
4.	CLASSIFICAÇÃO DO CCT E PROBABILIDADE DE METASTIZAÇÃO	- 60 -
5.	ESTADIAMENTO	- 61 -
6.	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	- 62 -
7.	ABORDAGEM DIAGNÓSTICA	- 63 -
7.1.	<i>Hemograma e análises bioquímicas</i>	- 63 -
7.2.	<i>Urianálise</i>	- 63 -
7.3.	<i>Teste de antígeno na urina</i>	- 63 -
7.4.	<i>Exames imagiológicos</i>	- 64 -
7.4.1.	<i>Raio-x</i>	- 64 -
7.4.2.	<i>Cistografia</i>	- 65 -
7.4.2.1.	<i>Cistografia de contraste positivo</i>	- 65 -
7.4.2.2.	<i>Cistografia de contraste duplo</i>	- 66 -
7.4.3.	<i>Ecografia</i>	- 67 -
7.4.3.1.	<i>Ecografia convencional</i>	- 67 -
7.4.3.2.	<i>Ecografia por contraste</i>	- 67 -
7.4.4.	<i>Tomografia axial computadorizada (TAC)</i>	- 68 -
7.4.5.	<i>Cistoscopia</i>	- 69 -
7.5.	<i>Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada</i>	- 69 -
7.6.	<i>Cateterização traumática</i>	- 70 -
7.7.	<i>Imunohistoquímica</i>	- 71 -
7.8.	<i>Recetores de fator de crescimento epidérmico</i>	- 73 -
7.9.	<i>AgNORs e índice mitótico</i>	- 74 -
7.10.	<i>Teste TRAP</i>	- 74 -
8.	TRATAMENTO	- 75 -
8.1.	Tratamento médico	- 75 -
8.1.1.	<i>Tratamento com anti-inflamatórios não esteróides</i>	- 75 -
8.1.2.	<i>Tratamento com combinação de fármacos</i>	- 77 -
8.1.2.1.	<i>Cisplatina e anti-inflamatórios não esteróides</i>	- 77 -
8.1.2.2.	<i>Carboplatina e Piroxicam</i>	- 77 -
8.1.2.3.	<i>Doxorrubicina e Piroxicam</i>	- 78 -
8.1.2.4.	<i>Mitoxantrona e Piroxicam</i>	- 78 -
8.1.2.5.	<i>Gemcitabina e Piroxicam</i>	- 79 -
8.1.3.	<i>Tratamento com Vinblastina</i>	- 79 -
8.1.4.	<i>Tratamento metronómico</i>	- 80 -
8.1.5.	<i>Tratamento intravesical com Mitomicina C</i>	- 80 -
8.1.6.	<i>Terapia fotodinâmica</i>	- 81 -
8.1.7.	<i>Mycobacterium Cell Wall Fraction (MCWF)</i>	- 81 -
8.1.8.	<i>Radioterapia</i>	- 82 -
8.1.8.1.	<i>Radioterapia intraoperatória</i>	- 82 -
8.1.8.2.	<i>Radioterapia convencional</i>	- 83 -
8.1.8.2.1.	<i>Radioterapia guiada por TAC</i>	- 83 -
8.1.8.2.2.	<i>Radioterapia convencional com dose baixa</i>	- 84 -
8.2.	Tratamento cirúrgico	- 84 -
8.2.1.	<i>Cuidados anestésicos e cirúrgicos</i>	- 84 -
8.2.2.	<i>Cistotomia</i>	- 85 -
8.2.3.	<i>Cistectomia parcial e completa</i>	- 86 -
8.2.3.1.	<i>Cistectomia parcial</i>	- 86 -
8.2.3.2.	<i>Cistectomia total</i>	- 87 -

8.2.4.	Cistostomia.....	- 88 -
8.2.5.	Tratamento de obstrução do trato urinário secundária ao CCT.....	- 89 -
8.2.5.1.	Ablação por laser díodo por endoscopia	- 89 -
8.2.5.2.	Stent uretral	- 89 -
9.	MONITORIZAÇÃO E PROGNÓSTICO	- 90 -
9.1.	<i>Resposta ao tratamento</i>	- 90 -
9.2.	<i>Elaboração do prognóstico consoante o estadiamento</i>	- 93 -
9.3.	<i>Infeção do trato urinário secundária ao CCT</i>	- 94 -
IV.	CASO CLÍNICO	- 95 -
1.	HISTÓRIA PREGRESSA	- 95 -
2.	SINAIS CLÍNICOS	- 95 -
2.1.	<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	- 95 -
2.1.1.	Análises bioquímicas e hemograma	- 95 -
2.1.2.	Avaliação ecográfica	- 96 -
2.1.3.	TAC	- 97 -
2.2.	<i>Tratamento cirúrgico e recolha de amostras</i>	- 98 -
2.3.	<i>Progresso clínico</i>	- 99 -
2.4.	<i>Desfecho e situação atual</i>	- 100 -
3.	DISCUSSÃO DO CASO CLÍNICO.....	- 101 -
V.	CONCLUSÃO	- 104 -
VI.	BIBLIOGRAFIA	- 105 -

Índice de gráficos

Gráfico 1: Distribuição dos casos observados por espécie- 15 -

Índice de figuras

Figura 1: Imagem ecográfica de um gato com linfonodo gástrico aumentado de volume (IBD)...	21 -
Figura 2: Imagem ecográfica de um gato com linfonodo ileocólico aumentado de volume (IBD).	21 -
Figura 3: Imagem obtida através de uma ressonância magnética (T2 FLAIR dorsal) de um cão com glioma localizado no lobo piriforme esquerdo	23 -
Figura 4: Imagem obtida através de uma ressonância magnética (T2 transversal) de um cão com glioma localizado no lobo piriforme esquerdo.....	23 -
Figura 5: Imagem obtida através de uma TAC de um cão com rinosinusite marcada.....	25 -
Figura 6: Imagem tirada aquando da rinoscopia de um cão com aspergilose (zona do seio frontal esquerdo)	26 -
Figura 7: Imagem tirada aquando da rinoscopia de um cão com aspergilose após 3 semanas (entrada do seio frontal esquerdo)	26 -
Figura 8: Olho direito (são).....	28 -
Figura 9: Queratite e entrópion no olho esquerdo	28 -
Figura 10 Olho esquerdo 14 dias após a cirurgia	28 -
Figura 11: Olho esquerdo seis semanas após a cirurgia.....	28 -
Figura 12: Imagem obtida através de um broncoscópio. Pode ser observado um colapso traqueal de grau 3	30 -
Figura 13: Imagem obtida através de um broncoscópio. Pode ser observado um colapso brônquico severo (lado esquerdo).....	31 -
Figura 14: Piómetra em gata.....	33 -
Figura 15: Piómetra em cadela (somente um dos cornos uterinos está exteriorizado).....	33 -
Figura 16: Imagem obtida através de um microscópio ótico. Esfregaço de sangue de um cão com leucemia	45 -
Figura 17: Gata com seis meses na fase pré-operatória de ovariectomia	49 -
Figura 18: Anatomia da bexiga ⁴⁶	52 -
Figura 19: Corte histológico da bexiga de um cão. P-S: própria mucosa, TM: túnica muscular, S: serosa ⁴⁷	53 -
Figura 20: Demarcação da mucosa normal e da mucosa infiltrada na bexiga de um cão ³³ .	58 -
Figura 21: Demarcação da mucosa normal e da mucosa infiltrada na bexiga de um cão (ampliada) ³³	58 -
Figura 22: CCT localizado na mucosa vesical de um cão ³³	59 -
Figura 23: CMW coradas com Periodic Acid Schiff ³³	59 -
Figura 24: CMW em várias células num CCT de um cão ³³	59 -
Figura 25: Radiografia de um cão macho castrado com linfadenopatia sublombar marcada ⁵⁸	65 -
Figura 26: Cistografia de contraste positivo ⁴⁷	66 -

Figura 27: Cistografia de contraste duplo num cão com CCT (vista lateral e ventrodorsal) ⁶³	- 66 -
Figura 28: Imagem ecográfica de um macho castrado com um CCT ³⁶	- 67 -
Figura 29: Imagens obtidas através de uma TAC. CCT num pastor alemão macho de dez anos (pós-contraste) ⁷⁶	- 68 -
Figura 30: Imagem cistoscópica de uma cadela de 9 anos, castrada e com CCT ⁷⁹	- 69 -
Figura 31: Citologia obtida através de uma cateterização traumática ³⁹	- 71 -
Figura 32: CCT vesical de um cão. Coloração com UP III ⁸¹	- 72 -
Figura 33: Metástase de um CCT localizada num linfonodo. Coloração com UP III ⁸¹	- 73 -
Figura 34: Aparência final da anastomose ureteroprepucial. A seta aponta para a abertura na mucosa prepucial ¹³³	- 87 -
Figura 35: Aparências finais das duas técnicas de anastomose ureterovaginal (a imagem a esquerda representa a técnica A e a imagem a direita representa a técnica B). A ponta de seta indica o ureter e o asterisco representa a vagina ¹³³	- 88 -
Figura 36: Medição de um tumor vesical utilizando o método linear ⁷⁵	- 91 -
Figura 37: Imagem ecográfica da massa vesical (seta amarela) localizada no trígono vesical (corte sagital)	- 96 -
Figura 38: Segunda imagem ecográfica da massa vesical (seta amarela) localizada no trígono vesical (corte sagital)	- 97 -
Figura 39: Imagem obtida da Clémentine através da TAC (após administração de contraste) (a massa é delimitada pelo círculo amarelo)	- 97 -
Figura 40: Neoureterocistostomia (a imagem evidencia o procedimento efetuado no caso de um ureter ectópico) ¹⁴⁷	- 98 -
Figura 41: Imagem ecográfica evidenciando uma distensão piélica ao nível do bacinete do rim esquerdo (0,37cm)	- 99 -

Índice de tabelas

Tabela 1: Distribuição das diferentes áreas clínicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=435)	15 -
Tabela 2: Distribuição das afeções médicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=176)	16 -
Tabela 3: Distribuição dos procedimentos médicos em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=162)	17 -
Tabela 4: Distribuição dos exames complementares de diagnóstico realizados em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=572) ...	18 -
Tabela 5: Distribuição das afeções da área de gastroenterologia e GA em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=35)	20 -
Tabela 6: Distribuição das afeções da área da oncologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=19)	22 -
Tabela 7: Distribuição das afeções da área da urologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 18)	23 -
Tabela 8: Distribuição das afeções da área da otorrinolaringologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 17)	24 -
Tabela 9: Distribuição das afeções da área da oftalmologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 17)	27 -
Tabela 10: Distribuição das afeções do sistema respiratório em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 16)	29 -
Tabela 11: Distribuição das afeções da área da dermatologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 14)	31 -
Tabela 12: Distribuição das afeções da área da reprodução, ginecologia e andrologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 10)	32 -
Tabela 13: Distribuição das afeções da área da neurologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 9)	34 -
Tabela 14: Distribuição das afeções músculo-esqueléticas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 6)	35 -
Tabela 15: Distribuição das afeções da área da cardiologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 4)	36 -
Tabela 16: Distribuição das afeções da área da endocrinologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 3)	37 -
Tabela 17: Distribuição das afeções relacionadas com doenças infecciosas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 3)	39 -
Tabela 18: Distribuição das afeções da área da odontoestomatologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 2)	40 -

Tabela 19: Distribuição das afeções da área da toxicologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 2).....	- 42 -
Tabela 20: Distribuição das afeções da área da hematologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 1).....	- 44 -
Tabela 21: Distribuição dos atos de medicina preventiva em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=152).....	- 45 -
Tabela 22: Distribuição das afeções cirúrgicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 107)	- 48 -
Tabela 23: Distribuição das cirurgias gerais e dos tecidos moles em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 103).....	- 48 -
Tabela 24: Distribuição das cirurgias ortopédicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 4)	- 50 -
Tabela 25: Estadiamento TNM segundo a <i>World Health Organization</i> (WHO) para os tumores vesicais caninos ⁶⁵	- 61 -
Tabela 26: Resultados das análises bioquímicas da Clémentine (29/10/2019)	- 95 -
Tabela 27: Resultados do hemograma da Clémentine (29/10/2019).....	- 96 -

Lista de siglas e abreviaturas

4Dx – Anaplasmosse, Dirofilariose, Erlichiose e Doença de Lyme

AgNOR – *Argyrophilic nucleolar organizing region*

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ALA – Ácido 5-aminolevulínico

CCT – Carcinoma das células transicionais

CCTPA – Carcinoma das células transicionais da parede abdominal

CIS – Carcinoma *in situ*

CMHF – Cardiomiopatia hipertrófica felina

CMW – Corpos de Melamed-Wolinska

COX-1 – Cicloxigenase-1

COX-2 – Cicloxigenase-2

cPL – *Canine Pancreatic Lipase* (Lipase pancreática canina)

CQ – Citoqueratina

Fa – Frequência absoluta

FCV – *Feline calicivirus* (Calicivírus felino)

FeHV-1 – *Feline Herpesvirus* (Herpesvírus felino)

FeLV – *Feline Leukemia Virus* (Vírus da leucose felina)

FIV – *Feline Immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência felina)

fPL – *Feline Pancreatic Lipase* (Lipase pancreática felina)

Fr – Frequência relativa

GA – Glândulas anexas

GECF – Gengivite-estomatite crônica felina

Gy – Gray

IBD – *Inflammatory Bowel Disease* (Doença inflamatória do intestino)

IM – Intramuscular

ITU – Inflamação do trato urinário

IV – Intravenoso

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MCWF – *Mycobacterium cell wall fraction*

MTS – Mediana de tempo de sobrevivência

MUA – Membrana de unidade assimétrica

OR – *Odds ratio*

PA – Poliartrite autoimune

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PCR – *Polymerase chain reaction* (Reação em cadeia polimerase)

PDS – Polidioxanona

PO – *Per os*

PpIX – Protoporfirina IX

RA – Recetor de androgénio

RE – Recetor de estrogénio

RECST – Response evaluation criteria in solid tumors

RE α – Recetor de estrogénio alfa

RE β – Recetor de estrogénio beta

RFCE – Recetores dos fatores de crescimento epidérmico

RT-PCR – *Reverse transcriptase polymerase chain reaction* (Reação em cadeia polimerase transcriptase reversa)

SC – Subcutâneo

SLP – Sobrevivência livre de progressão

TAC – Tomografia axial computadorizada

TNM – *Tumor, lymph nodes and metastasis* (Tumor, linfonodos e metástases)

TRAP – *Telomeric repeat amplification protocol* (Protocolo de amplificação de repetição telomérica)

TSA – Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

UP – Uroplaquina

V-BTA – *Veterinary version of the bladder tumor antigen* (Versão veterinária do antígeno do tumor vesical)

VMDB – *Veterinary medical data base* (Base de dados médica veterinária)

WHO – *World Health Organization* (Organização mundial da saúde)

γ – Gama

I. INTRODUÇÃO

O presente trabalho foi realizado no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular, fazendo esta parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária da Universidade de Évora. Consiste num relatório de estágio realizado na clínica LorraineVet em Ludres, França, que teve uma duração de cinco meses sob orientação interna do Professor Doutor David Ferreira e orientação externa do Doutor Sébastien Deleporte. Teve como objetivo a obtenção de competências teóricas e práticas no seguimento dos conhecimentos obtidos ao longo do percurso académico.

O estágio curricular foi realizado com o horário fixo de 35 horas semanais distribuídos durante a semana das 9 às 19 horas, sendo este o horário de funcionamento da clínica. Ao longo do estágio curricular, o estagiário teve a oportunidade de assistir às consultas de medicina geral e de cada área de especialização. Aquando das semanas no serviço de medicina geral, o período da manhã foi dedicado a procedimentos cirúrgicos, tanto no seu acompanhamento como na sua realização.

A clínica LorraineVet foi criada pelo doutor Olivier Balland em 1992. Juntamente com um colega especializado em medicina equina, instalaram-se numa casa em Ludres, França. Em 2009, a criação de uma segunda clínica em Dombasle foi seguida pela chegada do médico veterinário Sébastien Deleporte. Em 2014, os médicos veterinários Anne-Sophie Poinard, Philippe Rochereau e Milson juntaram-se aos demais associados. Com o passar dos anos, devido ao aumento do número de clientes, tornou-se fundamental construir uma nova clínica que pudesse dividir as consultas de medicina geral e as consultas de especialização. Uma clínica nova e moderna foi, portanto, construída em 2017.

A clínica LorraineVet encontra-se, primeiramente, dividida numa zona para consultas de medicina geral e noutra para consultas de especialização. Esta zona de consultas especializadas encontra-se subdividida em vários serviços, nomeadamente oftalmologia, medicina interna, imagiologia e cirurgia. No total, a clínica possui nove salas de consulta, quatro salas de cirurgia (dos quais uma para cirurgias oftálmicas), um internamento para cães, um gatil, uma sala de odontologia, uma zona reservada para os animais com doenças infecciosas, uma sala de fisioterapia, um laboratório com equipamento para realização de hemograma, análises bioquímicas e um microscópio. No que diz respeito à imagiologia, possui um eletroretinógrafo, uma TAC, uma ressonância magnética, um raio-x e um ecógrafo.

O presente relatório divide-se em relatório de casuística e no desenvolvimento de uma monografia. O primeiro diz respeito à análise casuística observada ao longo do estágio curricular nas áreas da clínica médica, medicina preventiva e clínica cirúrgica. De forma a sustentar os dados recolhidos, foram incluídas breves revisões bibliográficas em cada uma das áreas pertencentes à clínica médica. A monografia aborda o carcinoma das células transicionais da bexiga em cães com a apresentação de um caso clínico.

II. RELATÓRIO DE CASUÍSTICA

Neste relatório, o estagiário somente apresenta os casos que acompanhou desde o início, assim como os procedimentos médicos e exames complementares de diagnóstico de todos os animais que acompanhou.

O relatório está dividido em três grandes grupos, sendo eles: afeções médicas, medicina preventiva e afeções cirúrgicas. As subdivisões destes grupos estão apresentadas sob a forma de tabelas e gráficos com as correspondentes frequências absolutas (Fa) e frequências relativas em percentagem (Fr (%)).

Neste estágio de cinco meses foram acompanhados um total de 435 animais. A espécie mais observada foi a canina com 254 casos, representando uma Fr de 58,4%. Os felídeos foram os segundos mais observados, pois representam 168 casos no total, o que equivale a uma Fr de 38,6%. Por fim, o estagiário seguiu 13 casos de animais exóticos o que simboliza 3% dos casos totais. Em relação ao grupo dos animais exóticos, neste estão incluídos sete coelhos, um furão, um porquinho da índia, um papagaio, um rato e dois periquitos. O Gráfico 1 ilustra o número total de casos seguidos ao longo do estágio curricular.

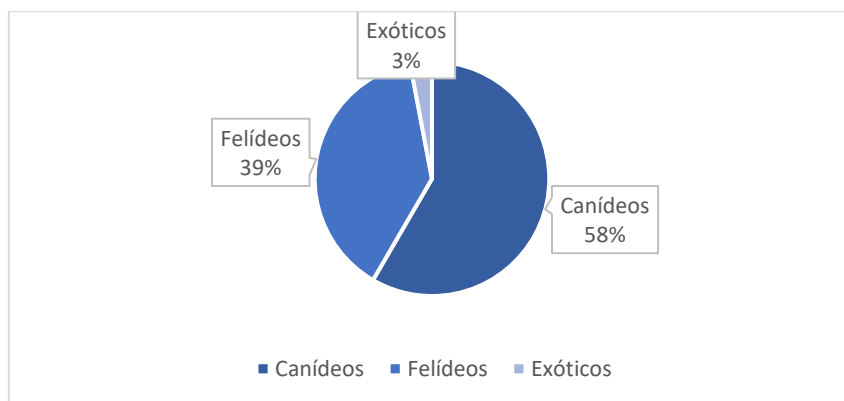


Gráfico 1: Distribuição dos casos observados por espécie

Na Tabela 1 observa-se a distribuição por cada área clínica. A área predominante é a afeção médica representando 40,5% da casuística. É seguida pela medicina preventiva com 34,9% e, por fim, pela afeção cirúrgica com 24,6%.

Tabela 1: Distribuição das diferentes áreas clínicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=435)

Áreas Clínicas	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Afeção Médica	113	57	6	176	40,5
Medicina Preventiva	87	64	1	152	34,9
Afeção Cirúrgica	54	47	6	107	24,6
Total	254	168	13	435	100

1. Afeções médicas

A tabela 2 ilustra as 17 áreas de especialização com respetiva distribuição em função da espécie animal. Dos 176 animais, 113 foram canídeos, 57 felídeos e seis animais exóticos. A área clínica com maior frequência relativa foi a área da gastroenterologia e glândulas anexas (GA) (Fr = 19,9 %), seguida pela oncologia (Fr = 10,8 %) e a urologia (Fr = 10,2%).

Tabela 2: Distribuição das afeções médicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=176)

Afeção médica	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Gastroenterologia e glândulas anexas	23	9	3	35	19,9
Oncologia	13	3	3	19	10,8
Urologia	5	13	0	18	10,2
Otorrinolaringologia	14	3	0	17	9,7
Oftalmologia	15	2	0	17	9,7
Doença do sistema respiratório	8	8	0	16	9,1
Dermatologia	11	3	0	14	8,0
Reprodução/Ginecologia/Andrologia	9	1	0	10	5,7
Neurologia	8	1	0	9	5,1
Doenças músculo-esqueléticas	2	4	0	6	3,4
Cardiologia	1	3	0	4	2,3
Endocrinologia	0	3	0	3	1,7
Doenças infecciosas	0	3	0	3	1,7
Odontoestomatologia	1	1	0	2	1,1
Toxicologia	2	0	0	2	1,1
Hematologia	1	0	0	1	0,6
<u>Total</u>	113	57	6	176	100

1.1. Procedimentos médicos

Na tabela 3 podem ser observados os diferentes procedimentos médicos acompanhados. Esta secção da clínica médica reúne 162 animais, dos quais 98 eram canídeos, 60 felídeos e quatro animais exóticos. Não aparecem, nesta tabela, procedimentos como administrações de fármacos, colheitas de sangue para análise ou colocação de cateteres.

Tabela 3: Distribuição dos procedimentos médicos em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=162)

Procedimentos médicos	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Colocação de tubo endotraqueal	44	21	1	66	40,7
Cistocentese ecoguiada	14	11	0	25	15,4
Eutanásia	4	4	0	8	4,9
Colheita de LCR	5	1	0	6	3,7
Algaliação	2	2	1	5	3,1
Toracocentese	1	4	0	5	3,1
Rinoscopia	5	0	0	5	3,1
Soro subcutâneo	0	5	0	5	3,1
Limpeza/Desinfecção de feridas	0	4	0	4	2,5
Mudança de penso	3	0	1	4	2,5
Remoção de pontos	1	3	0	4	2,5
Gastroduodenoscopia	4	0	0	4	2,5
Reanimação/Massagem cardíaca	2	1	0	3	1,9
Abdominocentese	3	0	0	3	1,9
Broncoscopia + LBA	3	0	0	3	1,9
Enema	0	2	0	2	1,2
Transfusão de sangue	2	0	0	2	1,2
Cistoscopia	2	0	0	2	1,2
Pericardiocentese	0	1	0	1	0,6
Colheita de líquido sinovial	1	0	0	1	0,6
Colocação tubo de alimentação esofágico	0	1	0	1	0,6
Colocação de tubo nasogástrico	1	0	0	1	0,6
LBA	0	0	1	1	0,6
Espermograma	1	0	0	1	0,6
<u>Total</u>	98	60	4	162	100

1.2. Exames complementares de diagnóstico

Na tabela 4 são apresentados os diferentes exames complementares de diagnóstico observados ao longo do estágio curricular. São divididos por seções, nomeadamente análises

clínicas, imagiologia, histopatologia, testes oftalmológicos, testes dermatológicos e testes rápidos. Agrupam uma Fa total de 572, pois, num mesmo animal pode se ter feito, por exemplo, vários hemogramas.

Tabela 4: Distribuição dos exames complementares de diagnóstico realizados em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=572)

Exames complementares de diagnóstico		Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Análises clínicas	Hemograma	41	25	0	66	11,5
	Microhematócrito	1	2	0	3	0,5
	Esfregaço de sangue	5	4	0	9	1,6
	Bioquímicas	40	29	1	70	12,2
	Ionograma	4	6	0	10	1,7
	Glucose	2	1	1	4	0,7
	Urianálise tipo I	14	11	0	25	4,4
	Densidade urinária	14	11	0	25	4,4
	T ₄	3	8	0	11	1,9
	TSH	2	0	0	2	0,3
	SDMA	1	0	0	1	0,2
	CRP	8	0	0	8	1,4
	Frutosamina	0	1	0	1	0,2
	Progesterona	2	0	0	2	0,3
Imagiologia	Raio-x	36	21	5	62	10,8
	Ecografia abdominal	50	31	2	83	14,5
	Ecografia ocular	4	1	0	5	0,9
	Ecocardiografia	9	3	0	12	2,1
	TAC	10	0	1	11	2,8
	Ressonância magnética	5	2	0	7	1,2
	Gonioscopia	1	1	0	2	0,3
Outros	Eletrorretinografia	3	0	0	3	0,5
	Electrocardiologia	1	0	0	1	0,2
	Biópsia	8	4	0	12	2,1

Colheita de amostras para histopatologia	Biópsia por endoscopia	8	0	0	8	1,4
	Citologia por zaragatoa	10	3	0	13	2,3
	Aposição	4	2	1	7	1,2
	PAAF	21	9	1	31	5,4
Testes oftalmológicos	Medição da P.I.O com tenopen	16	4	0	20	3,5
	Teste de Schirmer	17	4	0	21	3,7
	Teste de fluoresceína	18	5	0	23	4,0
Testes dermatológicos	Raspagem cutânea	1	0	0	1	0,2
	Teste da fita-cola	4	1	0	5	0,9
Testes rápidos	FIV/FeLV	0	3	0	3	0,5
	4Dx	1	0	0	1	0,2
	fPL	0	1	0	1	0,2
	cPL	6	0	0	6	1,0
Total		363	197	12	572	100

1.3. Gastroenterologia e glândulas anexas

Como referido anteriormente, a área da gastroenterologia e glândulas anexas foi a que apresentou a maior frequência relativa (Fr = 19,9%) com um total de 35 animais (23 canídeos, nove felídeos e três animais exóticos).

Como se pode observar na tabela 5, a gastrite/esofagite foi a afeção mais observada na área de gastroenterologia e GA (Fr = 25,7%). Neste resultado não estão incluídas as afeções inflamatórias do trato gastrointestinal que foram diagnosticadas através de biópsias como a gastrite folicular ou linfoplasmocitária crónica. As gastrites/esofagites relatadas aqui foram afeções que foram resolvidas facilmente e sem complicações.

A IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) foi a segunda afeção com maior representatividade (Fr = 14,3%) e foi observada tanto em felídeos (60%) como em canídeos (40%). É um termo que agrupa todas as enteropatias crónicas caracterizadas por sinais gastrointestinais com infiltração de células inflamatórias respondendo positivamente ao tratamento antibiótico ou imunossupressores e a mudança da alimentação. A sua etiologia não é conhecida e, apesar de não se conhecer a sua verdadeira prevalência, é a afeção mais comum em animais com sinais gastrointestinais crónicos. É caracterizada por sinais como vômito, diarreia, alteração do apetite e perda de peso e pode causar uma inflamação da mucosa intestinal em qualquer das suas porções. O seu diagnóstico é realizado através de um diagnóstico de exclusão de todas as

afeções que imitam a sua sintomatologia como a insuficiência pancreática exócrina, agentes infecciosos, parasitismo ou ainda, especialmente em gatos, o linfoma intestinal. O diagnóstico definitivo é obtido através de amostras histopatológicas. O seu tratamento consiste na alteração da dieta do animal e da administração de anti-inflamatórios. Podem ser administrados probióticos e antibióticos com o objetivo de alterar a flora intestinal ¹.

Tabela 5: Distribuição das afeções da área de gastroenterologia e GA em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=35)

Gastroenterologia e GA	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Gastrite/esofagite	6	3	0	9	25,7
IBD	2	3	0	5	14,3
Ingestão de corpo estranho	2	1	0	3	8,6
Pancreatite	3	0	0	3	8,6
Gastrite folicular	2	0	0	2	5,7
Gastroenterite	2	0	0	2	5,7
Dilatação proventricular	0	0	2	2	5,7
Gastrite linfoplasmocitária crónica	1	0	0	1	2,9
Triadite	0	1	0	1	2,9
Megaesófago	1	0	0	1	2,9
Fecaloma	0	1	0	1	2,9
Tiflite	0	0	1	1	2,9
Intussuscepção	1	0	0	1	2,9
Hérnia frénico-pericárdica	1	0	0	1	2,9
Hérnia umbilical	1	0	0	1	2,9
Parasitismo gastrointestinal	1	0	0	1	2,9
<u>Total</u>	23	9	3	35	100

Na clínica LorraineVet foram observados muitos casos em que a realização de uma biópsia do intestino era necessária para que se pudesse diferenciar uma IBD de um linfoma (sobretudo em gatos). Após a obtenção do diagnóstico definitivo de um dos casos de IBD felino que o estagiário observou, o tratamento consistiu na administração de um glucocorticoide (prednisolona) com doses regressivas. O animal apresentou uma melhoria dos sinais clínicos e do estado geral. As figuras 1 e 2 representam imagens ecográficas abdominais de um gato com IBD.



Figura 1: Imagem ecográfica de um gato com linfonodo gástrico aumentado de volume (IBD)



Figura 2: Imagem ecográfica de um gato com linfonodo ileocólico aumentado de volume (IBD)

1.4. Oncologia

A oncologia foi a segunda área com maior frequência relativa ($Fr = 10,8\%$) tendo sido observado 19 animais, dos quais 13 canídeos, três felídeos e três animais exóticos. As afeições desta área clínica estão apresentadas na tabela 6.

A afeição mais observada na área da oncologia foi o linfoma intestinal ($Fr = 15,8\%$), seguido pelas seguintes afeições: lipoma, glioma, hemangiosarcoma e neoplasias uterinas em coelhas que apresentaram a mesma frequência relativa ($Fr = 10,5\%$). O glioma será a afeição descrita nesta secção.

Os gliomas, como astrocitoma ou oligodendroglioma, são umas das neoplasias intracranianas mais comuns em cães, pois representam 31% dos tumores cerebrais primários²⁻⁴. São tumores mais frequentes em animais idosos, pois apresentam uma maior prevalência a partir dos cinco a seis anos de idade. Além disso, existe uma predisposição dos cães braquicéfalos.

Tabela 6: Distribuição das afeções da área da oncologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=19)

Oncologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Linfoma intestinal	1	2	0	3	15,8
Lipoma	2	0	0	2	10,5
Glioma	2	0	0	2	10,5
Hemangiosarcoma	2	0	0	2	10,5
Neoplasia uterina	0	0	2	2	10,5
Carcinoma nasal	1	0	0	1	5,3
Carcinoma das células transicionais	1	0	0	1	5,3
Melanoma	1	0	0	1	5,3
Adenocarcinoma intestinal	0	1	0	1	5,3
Carcinoma hepatóide	1	0	0	1	5,3
Carcinoma gástrico	1	0	0	1	5,3
Neoplasia mamária	0	0	1	1	5,3
Neoplasia testicular	1	0	0	1	5,3
<u>Total</u>	13	3	3	19	100

Os gliomas são tumores cerebrais comumente localizados nos lobos piriformes, na hipófise, no hipotálamo e no tronco cerebral.

Os sinais clínicos variam consoante a localização do tumor e dos défices neurológicos tal como os efeitos secundários como edema, necrose, hemorragia, compressão, herniação ou hidrocefalia. Esses refletem o envolvimento do tecido nervoso. Aquando da observação do LCR ao microscópio, encontra-se uma grande concentração de proteínas e uma pleocitose que reflete uma alteração na barreira hematoencefálica ^{2,3}. O seu diagnóstico é realizado através de uma ressonância magnética onde pode ser observado a sua localização e os tecidos envolvidos⁴.

A terapia de suporte para um animal com glioma consiste na administração de glucocorticóides, pois o objetivo principal é controlar a pressão intracranial e o edema cerebral. É possível a realização de cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia, porém o prognóstico é reservado e depende da localização do tumor ².

O caso que o estagiário seguiu chegou a consulta pelas seguintes razões: crises convulsivas há três meses, *circling* e tratamento anterior com diazepam e imepitoína não conclusivo. Após a realização da ressonância magnética e punção de LCR, foi determinado o diagnóstico definitivo e instituiu-se um tratamento sintomático com prednisolona e imepitoína e sugeriu-se aos donos um eventual tratamento por radioterapia. As figuras 3 e 4 representam imagens obtidas através de uma ressonância magnética num cão de raça Pug com glioma.

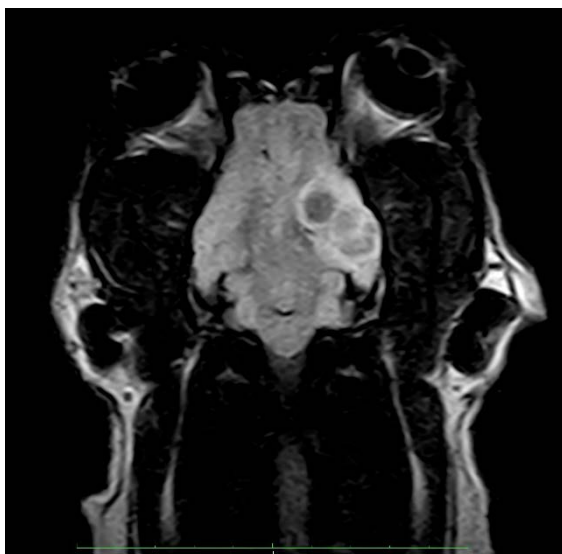


Figura 3: Imagem obtida através de uma ressonância magnética (T2 FLAIR dorsal) de um cão com glioma localizado no lobo piriforme esquerdo

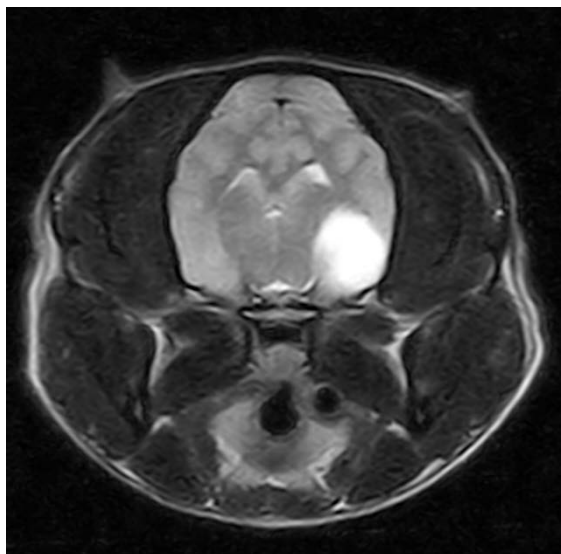


Figura 4: Imagem obtida através de uma ressonância magnética (T2 transverso) de um cão com glioma localizado no lobo piriforme esquerdo

1.5. Urologia

A urologia foi a terceira área com maior frequência relativa ($Fr = 10,2\%$). Foram diagnosticados 18 animais, dos quais 13 felídeos e cinco canídeos (tabela 7).

Tabela 7: Distribuição das afeções da área da urologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) ($n = 18$)

Urologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Cistite	2	2	0	4	22,2
Hidronefrose	1	2	0	3	16,7
Cálculos vesicais	1	2	0	3	16,7
Infeção urinária	1	1	0	2	11,1
Infeção renal aguda	0	1	0	1	5,6
Infeção renal crónica	0	1	0	1	5,6
Doença do trato urinário inferior felino	0	1	0	1	5,6
Cristalúria	0	1	0	1	5,6
Cálculos uretrais	0	1	0	1	5,6
Cálculos ureterais	0	1	0	1	5,6
<u>Total</u>	5	13	0	18	100

De acordo com a tabela 7, a afeção mais observada na área da urologia foi a cistite (Fr = 22,2%), seguido pela hidronefrose e os cálculos vesicais (Fr = 16,7%).

A urolitíase é um termo geral que se refere a todas as causas e efeitos provocados por cálculos localizados no trato urinário. Os fatores de riscos relacionados com a formação de urolitíases podem ser intrínsecos ou extrínsecos. Os primeiros são relacionados com a raça do animal, o sexo, a idade, anomalias congênitas do trato urinário e os extrínsecos com a alimentação do animal, ambiente, stress e doenças adquiridas (infecção do trato urinário ou hipercalcémia).

Os animais são apresentados à consulta com sinais como polaquiúria, estrangúria ou hematúria ou uma combinação desses. O diagnóstico é realizado através da imagiologia e da urianálise. Os cristais de estruvite e os de oxalato de cálcio são radiopacos e podem ser observados aquando da radiografia ⁵.

Os cristais de estruvite são compostos por magnésio, amónio e fosfato. Podem formar-se na urina estéril ou secundariamente a uma infecção do trato urinário através de bactérias produtoras de ureases. São encontrados em urinas alcalinas e o seu tratamento consiste, portanto, na acidificação do meio através da alimentação. As urinas ácidas são associadas a um aumento do risco de formação de oxalato de cálcio em gatos. Ao contrário dos cristais de estruvite não é possível a sua dissolução através da alimentação. Esta somente permite reduzir os riscos de recorrência ⁶. As urolitíases podem levar a uma obstrução do trato urinário e, portanto, deve efetuar-se uma análise sanguínea para se avaliar a função renal ⁵.

1.6. Otorrinolaringologia

A seguir a urologia, a otorrinolaringologia apresenta uma frequência relativa 9,7%. Foram observados 17 animais, dos quais 14 canídeos e três felídeos (tabela 8).

Tabela 8: Distribuição das afeções da área da otorrinolaringologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 17)

Otorrinolaringologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Otite bacteriana	5	3	0	8	47,1
Otite por <i>Malassezia spp.</i>	5	0	0	5	29,4
Otohematoma	3	0	0	3	17,6
Rinite fúngica	1	0	0	1	5,9
<u>Total</u>	14	3	0	17	100

Segundo a tabela 8, a afeção com maior frequência relativa na área da otorrinolaringologia foi a otite bacteriana (Fr = 47,1%), seguido pela otite provocada por *Malassezia spp.* (Fr = 29,4%) e do otohematoma (Fr = 17,6%). A rinite fúngica observada (Fr =

5,9%) foi provocada por um *Aspergillus* e, sendo um caso interessante, será a afeção relatada nesta secção.

As infeções fúngicas nasais são relativamente pouco comuns em cães. O agente mais frequentemente encontrado é o *Aspergillus fumigatus*. A capacidade do agente para resultar numa infeção depende dos seus fatores de virulência e da imunocompetência do animal. Se salienta que os agentes fúngicos são normalmente removidos através das defesas mucociliares presentes no trato respiratório ⁷.

Não existe nenhuma predisposição racial, porém, os cães mesocefálicos e dolicocefálicos são comumente diagnosticados com aspergilose. Os sinais clínicos relativos a esta afeção são relacionados com descargas nasais mucopurulentos ou purulentos, dor nasal e ulceração ou despigmentação do plano nasal. Epistaxis, espirros, diminuição da apetite e sinais de apatia também podem ser observados. É diagnosticada, primeiramente, através do diagnóstico imagiológico (TAC ou radiografia) e, a seguir, por uma rinoscopia, histopatologia, citologia ou cultura fúngica de amostras recolhidas ⁷.

O tratamento consiste na administração de agentes pertencentes ao grupo dos antifúngicos azolados como os benzimidazóis (tiabendazol), imidazóis (cetoconazol, clotrimazol, miconazol, enilconazole) e triazóis (fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol). Atuam no agente causador da doença impedindo a biossíntese do ergosterol, um componente da sua membrana. A administração desses agentes pode ser tópica ou entérica. Apresentam, contudo, alguns efeitos secundários podendo causar hepatotoxicidade e, no caso do itraconazol, levar a uma vasculite cutânea. A aplicação tópica de clotrimazol pode ser associada a efeitos secundários severos como edema nasofaríngeo levando à necessidade de realização de uma traqueostomia temporária ⁷.

O caso de aspergilose observado chegou a consulta especializada de medicina interna devido a um corrimento nasal mucopurulento crónico da narina esquerda. Realizou-se, portanto, uma TAC que evidenciou uma rinosinusite erosiva severa esquerda com extensão para o lado direito (figura 5).

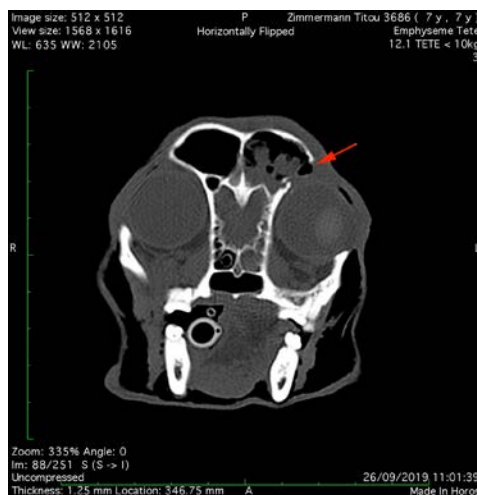


Figura 5: Imagem obtida através de uma TAC de um cão com rinosinusite marcada.

Observou-se igualmente um enfisema subcutâneo e intermuscular na cabeça e na região dos seios nasais. A lise do seio frontal pode ser causada por um processo infeccioso ou inflamatório ou um processo tumoral. A primeira hipótese foi a mais provável tendo em conta os sinais clínicos do animal. Efetuou-se, portanto, uma rinoscopia com o objetivo de visualizar as estruturas e a recolher amostras para análise histológica (figuras 6 e 7). Esta evidenciou uma rinosinusite fibrinossuprativa de origem fúngica e bacteriana. Observou-se uma secreção purulenta com epistaxis moderada tal como uma lise severa dos cornetos nasais e do septo nasal. No seio frontal esquerdo foram encontradas placas fúngicas.

Procedeu-se a curetagem das placas fúngicas e a administração tópica de bifonazol. O animal foi para a casa com meloxicam, tramadol, itraconazol por via sistémica e cefalexina.

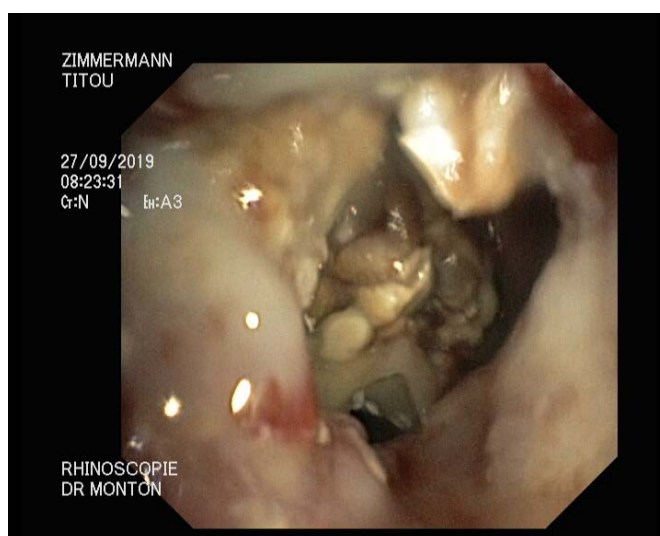


Figura 6: Imagem tirada aquando da rinoscopia de um cão com aspergilose (zona do seio frontal esquerdo)

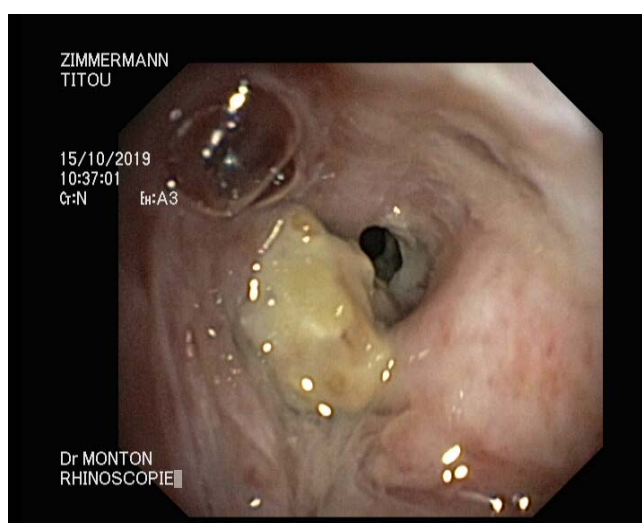


Figura 7: Imagem tirada aquando da rinoscopia de um cão com aspergilose após 3 semanas (entrada do seio frontal esquerdo)

1.7. Oftalmologia

A área da oftalmologia apresenta uma frequência relativa de 9,7%. Um total de 17 animais com alterações oftalmológicas foram observados, dos quais 15 canídeos e dois felídeos (tabela 9).

Tabela 9: Distribuição das afeções da área da oftalmologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 17)

Oftalmologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Úlcera da córnea	4	1	0	5	29,4
Conjuntivite	2	0	0	2	11,8
Entrópion	2	0	0	2	11,8
Blefarite	2	0	0	2	11,8
Glaucoma	0	1	0	1	5,9
Catarata	1	0	0	1	5,9
Esclerose	1	0	0	1	5,9
Queratoconjuntivite seca	1	0	0	1	5,9
Queratite bolhosa	1	0	0	1	5,9
Queratite ulcerosa	1	0	0	1	5,9
<u>Total</u>	15	2	0	17	100

Como pode ser observado na tabela 9, a úlcera da córnea foi a afeção mais observada (Fr = 29,4%), seguido pela conjuntivite, o entrópion e a blefarite (Fr = 11,8%).

O entrópion é uma afeção ocular comum em cães e existe uma predisposição para as seguintes raças: Rottweiler, Bulldog, Chow Chow, Shar Pei, Cocker Spaniel, Retriever, Basset Hound, Mastiff inglês e raças gigantes. No que diz respeito aos felídeos, o entrópion é raro e a única predisposição racial evidenciada ocorre em gatos persas ⁸.

O termo entrópion refere-se a uma inversão da margem palpebral levando a uma irritação por pelos do globo ocular. A sua etiologia é multifatorial e pode ocorrer em várias circunstâncias. O entrópion de desenvolvimento ocorre devido a fatores relacionados com a pálpebra, a órbita, o globo ocular e as interações que ocorrem entre eles. O entrópion espástico ocorre em casos de blefarospasmos severos secundários a uma doença ocular dolorosa como uma distíquia, queratite ulcerativa e uma conjuntivite. Por fim, o entrópion cicatricial resulta de uma deformação da pálpebra secundária a uma cirurgia, traumatismo ou inflamação crónica. Esta forma é a mais rara em cães e a mais frequente em gatos ⁸.

O estagiário seguiu um caso de entrópion espástico causado por uma conjuntivite crónica. A figura 8 é uma fotografia do olho direito são. Como pode ser observado na figura 9, o animal apresentou um entrópion no olho esquerdo com hiperémia conjuntival, epífora e blefarite anterior

com liquenificação superficial. O teste de Schirmer para o olho direito foi de 25 mm/min enquanto que para o olho esquerdo foi de 35 mm/min, sendo este acima dos valores de referência, sugerindo, portanto, um processo irritativo ocular. O exame clínico e os exames complementares evocaram uma queratite do olho esquerdo devido a um entrópion espástico. O animal recebeu um tratamento médico para o olho afetado que consistiu na aplicação de uma pomada de cloranfenicol até o dia da cirurgia. Esta foi realizada com o objetivo de modificar o comprimento da fenda palpebral e foi executada através da técnica de Khunt-Szymanowski. Um controle foi efetuado 14 dias (figura 10) e seis semanas após a cirurgia (figura 11).



Figura 8: Olho direito (são)



Figura 9: Queratite e entrópion no olho esquerdo



Figura 10 Olho esquerdo 14 dias após a cirurgia



Figura 11: Olho esquerdo seis semanas após a cirurgia

1.8. Doenças do sistema respiratório

As doenças do aparelho respiratório apresentam uma frequência relativa de 9,1% em relação a todas as áreas clínicas. Foram observados 16 animais com afeções e alterações pulmonares, dos quais oito foram canídeos e oito foram felídeos (tabela 10). A alteração do sistema pulmonar com maior frequência relativa foi a traqueobronquite ($Fr = 31,3\%$), seguida pelo síndrome respiratório braquicefálico ($Fr = 18,8\%$). A frequência relativa do colapso traqueal é de 12,5% e será a afeção descrita nesta secção.

Tabela 10: Distribuição das afeções do sistema respiratório em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 16)

Aparelho respiratório	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Traqueobronquite	4	1	0	5	31,3
Síndrome respiratório braquicefálico	3	0	0	3	18,8
Massa pulmonar de origem bacteriana	0	2	0	2	12,5
Rinofaringite	0	2	0	2	12,5
Colapso traqueal e bronquial	2	0	0	2	12,5
Pneumotórax	1	0	0	1	6,3
Enfisema subcutâneo	1	0	0	1	6,3
<u>Total</u>	11	5	0	16	100

Existem quatro tipos de síndrome de colapso traqueal consoante a diminuição do diâmetro do lúmen traqueal ⁹. O grau 1 de colapso traqueal corresponde a uma diminuição de 25% do seu lúmen com anéis cartilagosos normais. No grau 2 ocorre um achatamento ligeiro a moderado com uma diminuição de 50% do diâmetro luminal. O grau 3 é caracterizado por um achatamento severo dos anéis cartilagosos com uma perda de 75% do diâmetro luminal. O grau 4 ocorre em casos de obstrução completa e, portanto, obliteração do lúmen traqueal ¹⁰.

O grau 1 é caracterizado por sinais de obstrução das vias aéreas causada por um colapso da porção cervical e torácica da traqueia. A obstrução é frequentemente severa e pode levar a uma dispneia que, a seguir, piora ainda mais a obstrução. Podem ser ouvidos estridores respiratórios nas duas fases da respiração, sendo mais frequente aquando da inspiração. Também é comum a presença de colapso intratorácico e tosse. O grau 2 ocorre em animais mais velhos e é caracterizado pela presença de tosse e colapso intratorácico. Pode ocorrer obstrução, porém, não são ouvidos estridores respiratórios. O grau 3 é uma combinação do primeiro e do segundo. É caracterizado por uma obstrução das vias aéreas e uma tosse severa. O grau 4 agrupa animais com dispneia inspiratória e expiratória causadas por uma obstrução que resulta numa malformação dos anéis cartilagosos. Pois, para além do colapso característico dorsoventral, ocorre uma inversão ventral dos anéis que dá a traqueia uma forma de “W” ⁹.

Uma boa avaliação diagnóstica é fundamental para determinar o tipo de colapso traqueal e, consequentemente, permitir determinar o protocolo terapêutico mais indicado. Para tal, realizam-se radiografias torácicas, fluoroscopia, examinação da laringe e orofaringe e traqueobroncoscopia. A fluoroscopia tem como objetivo descartar o colapso faríngeo e a observação da traqueia, carina e brônquios durante as fases da respiração durante episódios de estridores (se existentes) e de tosse. Também permite à medição da traqueia. Além disso, a observação da laringe e orofaringe permite descartar um colapso, disfunção ou outras anomalias

estruturais da laringe, nomeadamente alongação do palato mole, neoplasia do trato respiratório superior e retroversão epiglótica.⁹

O tratamento do colapso traqueal é meramente paliativo. O tratamento médico consiste no controlo da tosse e, portanto, na administração de prednisona durante duas a quatro semanas, hidrocodona e de antibióticos, durante 10 a 14 dias, com o objetivo de lutar contra o *Mycoplasma* sp.⁹.

A colocação de um *stent* intraluminal de nitinol é o tratamento paliativo mais utilizado apesar de ser contraindicado nalguns tipos de colapso traqueal. No grau 1, a obstrução pode ser tão severa que se torna uma urgência e, nestes casos, o tratamento consiste na sedação do animal (com acepromazina e/ou butorfanol), oxigenoterapia e administração de glucocorticóides e/ou antibióticos. Nalguns casos é necessário intubar de emergência o animal. No grau 2 não está indicada a colocação de *stent* traqueal porque as estruturas além dele continuam colapsadas. O tratamento consiste num tratamento médico. No grau 3, sendo uma mistura dos dois primeiros, o colapso traqueal responde positivamente à colocação do *stent* intraluminal, contudo, necessita um tratamento médico para o controlo da tosse. Por fim, no caso do grau 4 de colapso traqueal, não é recomendada a colocação do *stent* pela dificuldade de everter a porção invertida da traqueia⁹. Um *check-up* é realizado um a três meses após o procedimento para avaliar os sinais clínicos e um potencial encurtamento do *stent*. As complicações relacionadas com a colocação do *stent* é a traqueíte bacteriana, formação de tecido fibroso no *stent* e uma fratura do *stent* causada por tosse⁹.

As Figuras 12 e 13 representam imagens obtidas através de um broncoscópio. Pode ser observado um colapso traqueal e brônquico num cão que foi tratado na clínica LorraineVet.

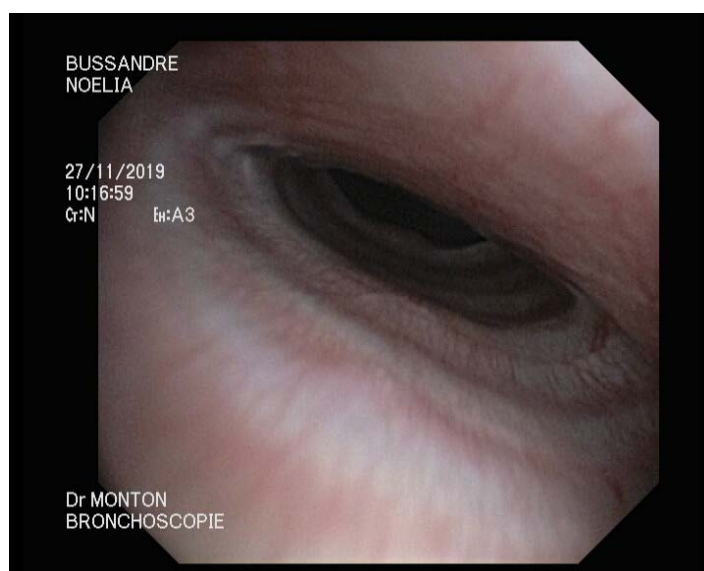


Figura 12: Imagem obtida através de um broncoscópio. Pode ser observado um colapso traqueal de grau 3

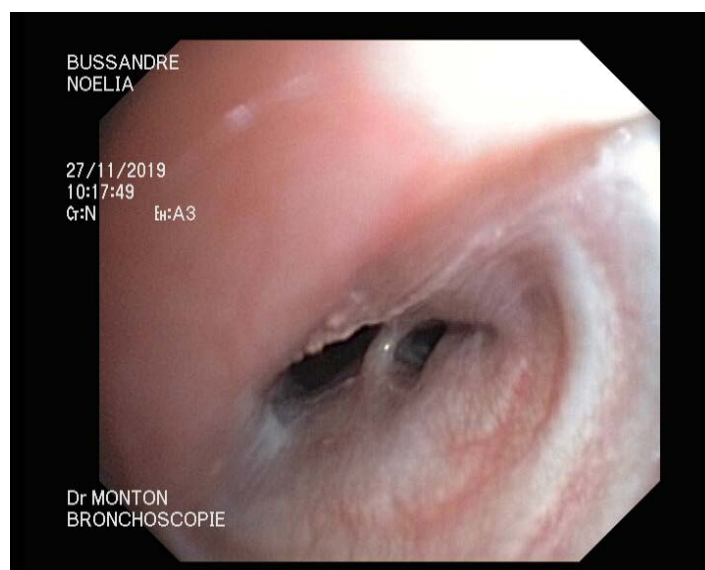


Figura 13: Imagem obtida através de um broncoscópio. Pode ser observado um colapso brônquico severo (lado esquerdo)

1.9. Dermatologia

A seguir às afeções do sistema respiratório encontram-se as afeções da área da dermatologia (Fr = 8%). Agrupa 14 animais, dos quais 11 canídeos e três felídeos observados ao longo do estágio curricular (tabela 11).

Tabela 11: Distribuição das afeções da área da dermatologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 14)

Dermatologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Abcessos subcutâneos	3	1	0	4	28,6
Piodermatite bacteriana	3	1	0	4	28,6
Higroma de decúbito	2	0	0	1	14,3
Dermatite alérgica à picada da pulga	2	0	0	1	14,3
Atopia	1	0	0	1	7,1
Granuloma eosinofílico	0	1	0	1	7,1
<u>Total</u>	11	3	0	14	100

Segundo a tabela 11, os abcessos subcutâneos e as piodermatites bacterianas foram as afeções com maior frequência relativa (Fr = 28,6%). A seguir encontram-se o higroma de decúbito e a dermatite alérgica à picada da pulga (Fr = 14,3%). Somente foi observado um animal com atopia (Fr = 7,1%), no entanto, sendo um caso interessante, será a afeção descrita nesta secção.

A dermatite atópica canina é uma doença alérgica da pele. Provoca inflamação e prurido e está associada a anticorpos IgE em resposta a alérgenos ambientais. As raças frequentemente afetadas são os Boxer, West Highland White Terrier, Pastor Alemão e Labrador Retriever ^{11,12}.

O seu diagnóstico definitivo pode ser difícil e, para ajudar no diagnóstico, foram desenvolvidas *guidelines* (Critérios de Favrot) que consistem na eliminação de outras afeções com sintomatologia semelhante, na interpretação detalhada da história pregressa e na avaliação da reatividade cutânea a testes intradérmicos para deteção de IgE ¹².

O tratamento da atopia canina consiste na identificação do fator ambiental que provoca a doença e, conseqüentemente, na cessação da exposição do animal ao alérgeno. Para além disso, consiste na redução do prurido e das lesões cutâneas através de tratamento de curta duração com glucocorticóides tópicos (hidrocortisona) ou oral (prednisolona, prednisona ou metilprednisolona) ou pela administração de oclacitinib. É de notar que existem preocupações no que diz respeito ao uso concomitante de oclacitinib com glucocorticóides. Pois, existe possibilidades de imunossupressão dose-dependente induzida pela oclacitinib. Uma alternativa para o controlo do prurido é a injeção de um anticorpo monoclonal chamado Lokivetmab. Apresenta um efeito antiprurítico durante quatro semanas ou mais e apresenta resultados satisfatórios em 70% dos cães com atopia. Possui, contudo, a desvantagem de ser um tratamento dispendioso. Recomenda-se, além disso, uma boa higiene do pelo e da pele através de banhos com shampoo não irritante. Por fim, existe a possibilidade de implementação de uma imunoterapia específica para o alérgeno causador de alergia ^{11,13,14}.

1.10. Reprodução, Ginecologia e Andrologia

Ao todo, foram observados 10 animais na área da reprodução, ginecologia e andrologia, fazendo com que esta apresente uma frequência relativa de 5,7% (tabela 12).

Tabela 12: Distribuição das afeções da área da reprodução, ginecologia e andrologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 10)

Reprodução, Ginecologia e Andrologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Piometra	2	1	0	3	30
Vaginite	2	0	0	2	20
Criptorquidismo unilateral	2	0	0	2	20
Hidrómetra	1	0	0	1	10
Mastite	1	0	0	1	10
Hiperplasia prostática benigna	1	0	0	1	10
<u>Total</u>	9	1	0	10	100

As afeções encontradas nesta área de especialização foram observadas em nove canídeos e num felídeo. Para além disso, a piómetra é a afeção que apresenta a maior frequência relativa (Fr = 30%), seguido pela vaginite e o criptorquidismo unilateral (Fr = 20%).

A piómetra é uma condição que pode, potencialmente, levar a morte do animal. É causada por uma resposta uterina anormal que ocorre durante a fase lútea do ciclo (diestro) com consequente produção alta e prolongada de progesterona. Também pode ocorrer após administração de progesterona exógena. O aumento da concentração de progesterona leva a uma alteração do tecido glandular uterino sendo que este torna-se quístico, edematoso, espessado e infiltrado por linfócitos e células plasmáticas. O fluido resultante acumula-se nas glândulas endometriais e no lúmen uterino tornando-o num ambiente propício para o desenvolvimento bacteriano. As fêmeas inteiras com menos de dez anos têm 25% de probabilidade de apresentar uma piómetra. É menos frequente em felídeos porque o desenvolvimento do corpo lúteo é dependente da copulação ou da administração exógena (figura 14). Quando a cérvix se encontra aberta ocorre descarga vaginal em cadelas com piómetra. No caso de se encontrar fechada (figura 15), a descarga vaginal não ocorre, o quadro é agravado e pode causar desidratação, peritonite, septicémia e endotoxémia ¹⁵.

Animais com endotoxémia ou septicémia estão hipotérmicos, em choque e/ou extremamente apáticos. O fluido contido no útero pode ser visualizado através de radiografia e ecografia, contudo, não permite determinar a sua natureza. Nas imagens ecográficas, a mucómetra e a hidrómetra aparecem tipicamente como uma acumulação de líquido anecóico enquanto que a piómetra é tipicamente ecogénica ¹⁵.

O tratamento da piómetra pode ser médico ou cirúrgico. O primeiro consiste na administração de prostaglandina F_{2α} em junção com antibioterapia. Contudo, reserva-se para casos de piómetra aberta sendo inapropriado em casos críticos. Nestes casos, o tratamento é cirúrgico e consiste na realização de uma ovariopsectomia ¹⁵.

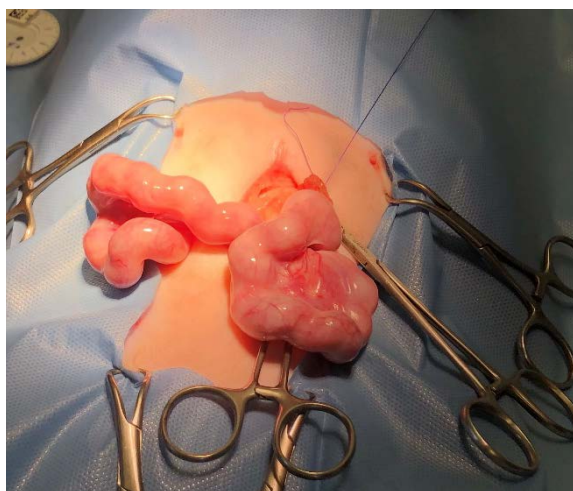


Figura 14: Piómetra em gata

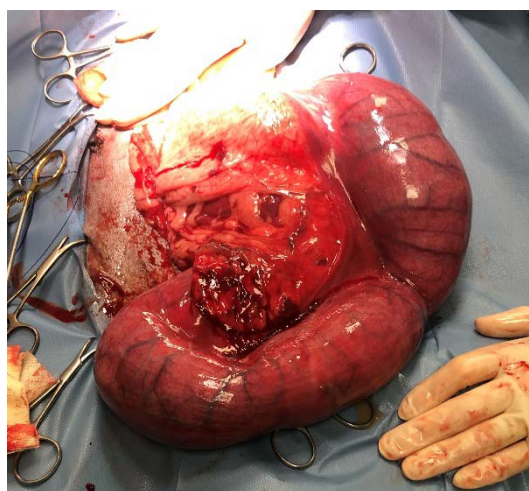


Figura 15: Piómetra em cadela (somente um dos cornos uterinos está exteriorizado)

1.11. Neurologia

No âmbito da neurologia, foram observados nove animais (Fr = 5,1%), sendo estes oito canídeos e um felídeo (tabela 13)

Tabela 13: Distribuição das afeções da área da neurologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 9)

Neurologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Divertículo aracnóide	3	0	0	3	33,3
Hérnia discal	2	0	0	2	22,2
Malformação de Chiari	1	0	0	1	11,1
Degenerescência cerebelar	0	1	0	1	11,1
Meningoencefalite inflamatória	1	0	0	1	11,1
Meningite responsiva a córticos	1	0	0	1	11,1
<u>Total</u>	8	1	0	9	100

A afeção com maior frequência relativa na área da neurologia foi o divertículo aracnoide (Fr = 33,3%), seguindo pela hérnia discal (Fr = 22,2%).

O divertículo aracnóide, também erradamente chamado quisto aracnóide, é uma afeção neurológica rara que causa compressão da medula espinal ao nível do espaço subaracnóideo entre a membrana aracnóide e a pia mater. A sua etiologia é desconhecida, sendo a sua origem congénita ou adquirida. Considera-se ainda que o traumatismo na membrana aracnóide resulta no desenvolvimento de tecido cicatricial e, conseqüentemente, leva à formação do divertículo. Os sinais clínicos são denotados somente a partir do momento em que o defeito é suficientemente largo para desencadear uma compressão da medula espinal. Os sinais neurológicos observados são parésia, hipermetria e incontinência urinária e/ou fecal ¹⁶.

É diagnosticada através da mielografia e da TAC. Aparece como um defeito de preenchimento sugerindo uma lesão intradural. O tratamento consiste na descompressão da medula espinal com fenestração de modo a prevenir a recorrência da afeção. Existe, também, um tratamento médico, nos casos em que a cirurgia é impossibilitada, que consiste na administração de glucocorticóides (prednisona) ¹⁶.

1.12. Doenças músculo-esqueléticas

As afeções incluídas na secção das doenças músculo-esqueléticas apresentam uma frequência relativa de 3,4%. Foram observados, no total, seis animais dos quais quatro felídeos e dois canídeos (tabela 14).

Tabela 14: Distribuição das afeções músculo-esqueléticas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 6)

Doenças músculo-esqueléticas	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Fratura da tíbia/fíbula	0	2	0	2	33,3
Fratura do fêmur	0	1	0	1	16,7
Fratura do úmero	1	0	0	1	16,7
Luxação do fêmur	0	1	0	1	16,7
Poliartrite-miosite autoimune	1	0	0	1	16,7
<u>Total</u>	2	4	0	6	100

Segundo a tabela 14, a afeção das afeções músculo-esqueléticas com maior frequência relativa foi a fratura da tíbia/fíbula (Fr = 33,3%).

A poliartrite é definida por uma inflamação neutrofílica de duas ou mais articulações. Pode ser dividida em várias formas consoante a sua etiologia, isto é, pode ser infecciosa, reativa ou primária. A forma primária, também chamada poliartrite imunomediada ou autoimune, é por sua vez subdividida em forma erosiva e não erosiva. A poliartrite autoimune (PA) ocorre em animais entre os seis meses e 12 anos. Não existe nenhuma predisposição sexual ou racial conhecida e é rara em gatos ¹⁷.

O seu diagnóstico consiste num diagnóstico de exclusão. O animal é apresentado à consulta com uma marcha rígida e com dificuldade a sentar-se ou deitar-se. Apresenta anorexia, perda de peso, linfadenopatia periférica, febre (em 50% dos casos), edema e dor ao nível das articulações em casos mais avançados. É mais frequente as articulações do carpo e do tarso estarem afetadas, porém, todas as articulações devem ser avaliadas. Para além disso, a PA pode ocorrer com meningite, polimiotopia, dermatopatia, hepatopatia ou gastroenteropatia concorrente. Um sopro cardíaco pode ser ouvido a auscultação e pode ser subjetivo de uma endocardite bacteriana. Em animais jovens é importante diferenciar a PA da panosteíte ou osteodistrofia hipertrófica palpando a diáfise e metáfise dos ossos longos, pois, essas zonas encontram-se livres de dor em casos de PA. No hemograma pode ser detetada uma anemia não regenerativa e uma ligeira leucocitose. A realização de uma artrocentese é fundamental em casos de artrites, pois pode ser encontrado um fluído sinovial anormal sem sinais de dor ou edema. Deve, portanto, avaliar-se a sua viscosidade e realizar uma citologia onde, em casos de PA, serão encontrados um grande número de neutrófilos. A realização de imagiologia depende de caso para caso, porém, recomenda-se uma radiografia das articulações afetadas para a pesquisa de artropatia erosiva. Esta pode não ser detetada aquando da primeira avaliação radiográfica ¹⁷.

O tratamento da PA consiste na administração de glucocorticóides (prednisona ou prednisolona) em altas doses até a remissão completa dos sinais clínicos, sendo, de seguida, diminuídas por metade durante aproximadamente quatro semanas. As doses, a seguir, ainda são diminuídas se, após avaliação física e laboratorial, o animal não demonstra nenhuma sintomatologia. Recomenda-se um protocolo terapêutico de, pelo menos, quatro meses. Existe, também, a possibilidade de combinação de um glucocorticoide com micofenolato. É frequentemente associada com um melhor resultado com menos efeitos secundários. O objetivo desta combinação é a interrupção das administrações de glucocorticóides mantendo a remissão com somente o micofenolato ¹⁷.

Na clínica LorraineVet, o caso de PA chegou a consulta especializada de medicina interna devido a uma piroxia persistente há três semanas não responsiva ao tratamento anti-inflamatório. Encontrava-se com edema e dor à palpação das articulações do carpo e do tarso. Suspeitou-se uma poliartrite e realizou-se um diagnóstico de exclusão através de hemograma, bioquímicas (proteínas totais e creatinina) e medição da proteína C reativa. A ecografia demonstrou uma hepatomegália, esplenomegália e adenomegália dos linfonodos ilíacos, nos quais foi realizada uma PAAF. Realizou-se uma radiografia e descartou uma lise óssea. Efetuou-se, a seguir, uma punção do líquido sinovial das articulações atingidas com consequente avaliação citológica. O animal foi tratado com prednisolona em altas doses até a remissão da sintomatologia. O animal foi, a seguir, tratado na clínica veterinária referente.

1.13. Cardiologia

A área de especialização que diz respeito à cardiologia apresentou uma frequência relativa de 2,3%. Foram observados quatro animais, dos quais três felídeos e um canídeo (tabela 15).

Tabela 15: Distribuição das afeções da área da cardiologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 4)

Cardiologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Cardiomiopatia hipertrófica	0	2	0	2	50
Doença degenerativa valvular	1	0	0	1	25
Efusão pericárdica	0	1	0	1	25
<u>Total</u>	1	3	0	4	100

Segundo a tabela 15, a afeção cardíaca mais observada foi a cardiomiopatia hipertrófica em dois felídeos (Fr = 50%).

A cardiomiopatia hipertrófica felina (CMHF) é uma doença primária do miocárdio caracterizada por uma hipertrofia concêntrica do septo interventricular e da parede do ventrículo esquerdo que pode ser observada através de uma ecocardiografia ^{18,19}. É uma afeção comum que afeta entre 10% e 15% dos gatos, contudo, os gatos machos, tal como os da raça Maine

Coon, Persas, Ragdoll e Sphynx parecem apresentar um maior risco que as outras raças ²⁰. Entre 46,5% ²¹ e 77% ²² dos gatos não apresentam nenhum sinal clínico aquando do diagnóstico. A maioria das vezes, os animais são apresentados à consulta de cardiologia devido a uma auscultação cardíaca anormal ou previamente a uma anestesia para se efetuar uma avaliação cardiovascular. A maioria dos gatos sintomatológicos apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva como taquipneia, dispneia devido a edema pulmonar ou efusão pleural, podendo estar anoréticos e letárgicos. Também podem apresentar sinais de tromboembolismo arterial caracterizados por parésia aguda bilateral com dor nos membros posteriores^{19,20}. Pode ser ouvida uma auscultação cardíaca anormal em 88%²¹ a 92%²² dos gatos com CMHF. A afeção mais comum é um sopro sistólico ouvido na zona cranial ao esterno resultando de uma insuficiência mitral. Para além disso, também se pode ouvir um ritmo de galope e arritmia. Esta pode ser, a seguir, evidenciada num eletrocardiograma ^{19,20}.

O tratamento da CMHF consiste na administração de fármacos com funções cardioprotetoras como betabloqueadores, especialmente em casos de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antiplaquetários. Também podem ser administrados diuréticos como furosemida ou fármacos com efeitos vasodilatadores com pimobendan ²⁰.

O tempo de sobrevivência de um gato com CMHF é altamente variável. Pois, alguns podem viver durante anos enquanto que outros podem morrer alguns dias após o diagnóstico ou até ter uma morte súbita antes do diagnóstico. A causa da morte ou da eutanásia é devida à insuficiência cardíaca congestiva ou ao tromboembolismo arterial ¹⁹.

1.14. Endocrinologia

A seguir à cardiologia, a endocrinologia apresenta uma frequência relativa de 1,7%. Foram observados três animais, dos quais todos foram felídeos (tabela 16).

Tabela 16: Distribuição das afeções da área da endocrinologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 3)

Endocrinologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Hipertiroidismo	0	2	0	2	66,7
Diabetes mellitus	0	1	0	1	33,3
<u>Total</u>	0	3	0	3	100

Os resultados obtidos na tabela 16 não representam a quantidade de casos de endocrinologia que o estagiário seguiu ao longo do seu estágio. Pois, estes são os casos em que o estagiário assistiu ao diagnóstico definitivo. O hipertiroidismo foi a afeção mais observada (Fr = 66,7%).

O hipertiroidismo é mais frequente na espécie felina. Ocorre, em 98% dos casos, devido a um adenocarcinoma ou a uma hiperplasia adenomatosa da tiróide e, em 2% dos casos, a um carcinoma da tiróide. Ocorre em animais entre os 12 e 13 anos de idade, porém 5% dos gatos com hipertiroidismo têm menos de 10 anos de idade ²³.

A sintomatologia observada é relacionada com perda de peso associada a um apetite normal ou aumentado, hiperatividade, afeções gastrointestinais recorrentes (vômito), ritmo de galope, poliúria, polidipsia, hipertensão, taquipneia/dispneia e uma tiróide palpável. No que diz respeito aos diagnósticos complementares, ocorre um aumento da fosfatemia sem azotemia em 35-45% dos casos, da urémia e creatinemia em 20% dos casos e um aumento dos parâmetros hepáticos em casos mais severos ²³. Recomenda-se a realização de urianálise para descartar uma doença metabólica. A medição da concentração da T₄ total em casos prematuros pode estar normal ou aumentada e, por isso, recomenda-se voltar a medir este parâmetro três a seis semanas a seguir. Pode, também, estar diminuída em casos de doença concomitante. A medição da concentração da T₄ livre é mais sensível, contudo, é menos específica e mais cara ²³.

A terapia do hipertiroidismo pode ser médica ou cirúrgica. O tratamento médico consiste na administração de carbimazol ou metimazol, contudo não é curativo e é dependente dos guardiões. Para além disso, é necessária uma monitorização regular três semanas após a instituição do tratamento e a cada mudança de dose. Após a estabilização, um controlo tem que ser efetuado a cada três a seis meses. O tratamento médico pode, também, ser utilizado antes de se proceder ao tratamento cirúrgico. Este consiste na remoção da ou das glândula(s) afetada(s) (tireoidectomia), pois, em 70% dos casos o hipertiroidismo é bilateral. Para além disso, somente pode ser efetuado com concentração de T₄ abaixo ou no limite inferior do intervalo de referência. Administra-se propranolol ou atenolol para um controlo rápido de sinais clínicos como taquicardia, taquipneia, hipertensão e hiperatividade. Em casos de tireoidectomia bilateral, uma das complicações evidenciadas é o hipoadrenocorticismio iatrogénico caracterizado por uma hipocalcémia levando a anorexia, tremores musculares e convulsão. Por fim, o hipertiroidismo pode silenciar uma doença renal e, por isso, é importante a monitorização da função renal no período pós-operatório ²³.

Existe um outro tipo de tratamento que consiste na administração de uma iodina radioativa. É simples, seguro e efetivo para o tratamento de hipertiroidismo em gatos. Utiliza-se um radioisótopo chamado ¹³¹I que emite beta-partículas e radiações gama. É concentrado na tiróide e apresenta uma semivida de aproximadamente oito dias. As beta-partículas causam 80% do dano tecidual e é localmente destrutivo evitando o tecido atrófico adjacente e tecidos das glândulas paratiróides. Pode ser administrado por via intravenosa (IV) ou *per os* (PO), contudo a via subcutânea (SC) é recomendada visto que está associada a menos efeitos tóxicos gastrointestinais, é mais segura para os operadores e pode ser efetuada com o animal somente ligeiramente sedado. É efetuada na zona do dorso onde a elasticidade da pele permite uma boa realização do procedimento. O objetivo deste tratamento é restabelecer o eutiroidismo evitando causar um hipotiroidismo iatrogénico. Para tal, a dose administrada é determinada consoante a

concentração de T₄ total e, conseqüentemente, à severidade da sua toxicidade, mas também o tamanho das glândulas. Este método apresenta uma taxa de sucesso de 90% e apresenta uma mediana de tempo de sobrevivência (MTS) de 24 meses. Porém, esta técnica apresenta complicações como, em primeiro lugar, o acesso a um equipamento sofisticado e dispendioso. Em segundo lugar, é a possibilidade de um hipertiroidismo persistente. Este ocorre em animais com tiróide exceccionalmente aumentada de volume e com concentração de T₄ total extremamente aumentada. Por fim, existe a eventualidade de um hipotiroidismo permanente, contudo, esta complicação é rara ²³.

1.15. Doenças infecciosas

No que diz respeito às doenças infecciosas, esta área apresenta uma frequência relativa igual a da anterior (Fr = 1,7%). Foram observados três animais, dos quais todos foram felídeos (tabela 17).

Tabela 17: Distribuição das afeções relacionadas com doenças infecciosas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 3)

Doenças infecciosas	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Coriza	0	1	0	1	33,3
Calicivirose	0	1	0	1	33,3
Clamidiose	0	1	0	1	33,3
<u>Total</u>	0	3	0	3	100

A doença respiratória viral felina é causada por dois agentes principais: o herpesvírus felino (FeHV-1) que causa rinotraqueíte felina e o calicivírus felino (FCV). O FCV é o agente causador de doenças respiratórias virais mais comum, contudo, o FeHV-1 causa doenças mais severas. Este último causa doenças do trato respiratório superior com sinais como corrimento oculonasal, conjuntivite, espirros e, menos frequentemente, hipersíal e tosse. Podem aparecer ocasionalmente sinais de pneumonia e de doença generalizada em animais jovens e imunodeficientes. Por sua vez, o FCV apresenta sinais clínicos característicos de ulceração da mucosa oral que ocorrem tipicamente na língua mas que podem ser observados na pele. Tal como o FeHV-1, apresenta sintomatologia do trato respiratório superior como espirro, corrimento nasal e ocular e conjuntivite. Existem, também, estirpes ditas hipervirulentas (VS-FCV) que causam pirexia, edema cutâneo, dermatite ulcerativa, anorexia e icterícia. A transmissão desses agentes virais ocorre através do contacto entre os gatos (transmissão direta) ou através do contacto com material infetado com urina ou fezes (transmissão indireta) ²⁴.

Para além desses agentes virais, alguns agentes bacterianos como *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydia felis* e *Mycoplasma felis* podem também estar envolvidos nas doenças respiratórias ou oculares felinas. A *Bordetella bronchiseptica* tem igualmente a capacidade de se

tornar um agente primário e levar a sinais clínicos ligeiros de febre, tosse, espirros, corrimento oculonasal e linfadenopatia submandibular. Em gatos jovens pode causar pneumonia com dispneia, cianose e morte. Por sua vez, a *C. felis* é geralmente associada a conjuntivites agudas e crónicas e, menos frequentemente, sinais clínicos relacionados com o trato respiratório superior e inferior ²⁴.

O diagnóstico consiste no isolamento do vírus através de amostras recolhidas com zaragatoa ao nível da orofaringe e da conjuntiva. O método mais sensível para a identificação do FeHV-1 é a *polymerase chain reaction* (PCR). Apresenta a vantagem de ser semi-quantitativo e, sendo assim, estimar a sua carga viral possibilitando perceber se o FeHV-1 é o agente causador ou não. No que diz respeito ao FCV, o teste utilizado é o método de *reverse-transcriptase* PCR (RT-PCR), contudo, é menos sensível que o isolamento viral em cultura celular devido a sua variabilidade de estirpes ²⁴.

No que diz respeito às bactérias causadoras da doença, a *B. bronchiseptica* e a *C. felis* podem ser igualmente isoladas por PCR. É de notar que é de extrema importância uma boa interpretação dos testes para identificação dos agentes patogénicos, pois, um resultado positivo pode tanto afirmar um diagnóstico definitivo como indicar que o animal é portador assintomático. De facto, um animal recentemente vacinado será positivo ²⁴.

O tratamento primário consiste numa terapia de suporte. A prevenção e o controlo destas afeções são alcançados através da vacinação e da redução do contacto entre os animais doentes e portadores. Para além disso, com objetivo de reduzir a probabilidade de resistência aos antibióticos, recomenda-se uma utilização cuidadosa de antimicrobianos. Para o tratamento geral de casos severos administra-se amoxicilina com ácido clavulânico.

No que diz respeito ao tratamento das afeções causadas por FeHV-1, este consiste na aplicação tópica de trifluridina ou na administração oral de L-lisina. Existe, no caso do FCV, a possibilidade de recorrer a um interferão recombinante, porém, a sua eficácia ainda é duvidosa. Por fim, em relação aos agentes bacterianos, estes são tratados com tetraciclinas ²⁴.

1.16. Odontoestomatologia

A área da odontoestomatologia apresentou uma frequência relativa de 1,1%. Foram observados dois animais, dos quais um canídeo e um felídeo (tabela 18).

Tabela 18: Distribuição das afeções da área da odontoestomatologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 2)

Odontoestomatologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Gengivite-estomatite crónica felina	0	1	0	1	50
Palatite	1	0	0	1	50
<u>Total</u>	1	1	0	2	100

A gengivite-estomatite crônica felina (GECF) é uma inflamação crônica persistente e severa da gengiva e da mucosa oral que pode ser local ou difusa. É também caracterizada pela ulceração dos tecidos moles orais. Esta inflamação bucal é iniciada através de um biofilme em placa formado no dente e pensa-se que a maioria das lesões teciduais são causadas por uma resposta imune anormal. Esta síndrome pode ser observada durante três momentos da vida de um felídeo. Primeiramente, aquando da sua primovacinação, pode ocorrer uma inflamação oral que, por um lado, pode ser causada por uma resposta imune devido à vacina ou, por outro lado, pela erupção de uma dentição decídua com consequente aumento do número de placas bacterianas. O segundo período da vida do animal refere-se ao momento da erupção da dentição permanente que pode originar um processo inflamatório. Por fim, esta síndrome é mais frequentemente observada em animais adultos com uma idade média de sete anos. Existem resultados discrepantes no que diz respeito a sua prevalência, pois, esta varia de 39% a 100% dos gatos. A sua etiologia é complexa e considerada multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais. Os fatores ambientais dizem respeito às infeções bacteriana e viral e fatores alimentares ^{25,26}. Entre 70%²⁷ e 90%²⁸ dos gatos com GECF apresentam uma infeção causada pelo FCV e, por isso, pensa-se que este agente viral é responsável pela indução e progressão da síndrome. Também se conjectura uma associação forte entre a infeção com FCV e o estado do Vírus da imunodeficiência felina (FIV) do animal. As infeções por FIV ou pelo Vírus da leucose felina (FeLV) podem, de facto, contribuir para a resposta exagerada do sistema imunitário quando se encontra em contacto com o antigénio oral. Para além disso, os animais FIV positivos apresentam uma predisposição para infeções secundárias ^{25,26}.

A GECF é caracterizada por anorexia, letargia, perda de peso, dor oral, sinais de gengivite, sialorreia, halitose e hemorragias esporádicas da zona gengival e da mucosa oral. O diagnóstico consiste na observação completa da cabeça e do pescoço tal como das lesões orais. Deve realizar-se testes para deteção de infeções virais como FIV, FeLV e FCV. Recomenda-se, para além disso, efetuar análises sanguíneas com o objetivo de descartar afeções sistémicas subjacentes ^{25,26}.

O tratamento consiste na extração eletiva dos dentes afetados. Recomenda-se uma boa analgesia através da administração de morfina na pré-medicação, uma analgesia regional com lidocaína, mepivacaína ou bupivacaína e, no pós-operatório, a administração de buprenorfina ou de fentanil. Para prevenir infeções oportunistas, recomenda-se a administração (já no período pré-cirúrgico) de antibióticos, nomeadamente clindamicina ou amoxicilina com ácido clavulânico. A alimentação do animal no período pós-operatório é de extrema importância e, em casos em que é necessário, deve-se utilizar ferramentas para certificar-se a ingestão dos alimentos pelo animal. Pois, um suporte nutricional de boa qualidade é necessário de forma a que a resposta imunológica seja potenciada. São sugeridas dietas com ácidos gordos polinsaturados ómega 3 e 6 e suplementos com vitaminas ^{25,26}.

Existe, também, a possibilidade de um tratamento com um interferão recombinante ómega. Este apresenta um papel imunomodulador e, portanto, inicia a secreção de citocinas

anti-inflamatórias. É administrado PO e é especialmente efetivo em casos de infecção por FCV e que não responderam à extração dentária. Também podem ser utilizados glucocorticóides (prednisolona) em casos não responsivos ao tratamento e em conjunto com a administração do interferão ^{25,26}.

O caso clínico observado na clínica LorraineVet chegou a consulta de referência de medicina interna devido a úlceras bucais recidivantes após um tratamento com glucocorticóides de longa duração. O felídeo apresentou uma gengivite moderada, estomatite caudal ulcerativa bilateral e uma linfadenopatia bilateral dos retromandibulares. Decidiu-se proceder a extração dentária dos dentes afetados (dentes jugais bilaterais superiores e inferiores) e a recolha de células na zona orofaríngea para o teste PCR para a pesquisa de FCV e FeHV-1. O animal foi internado e voltou, em seguida, para o domicílio com tratamento antibiótico, anti-inflamatório e analgésico. Os resultados do PCR evidenciaram uma infecção somente causada por calicivírus. A clínica LorraineVet não obteve mais informações sobre este animal. Acredita-se, portanto, que a extração dentária e o tratamento médico foram frutuossos.

1.17.Toxicologia

Tal como a área de especialização anterior, a área da toxicologia apresentou uma frequência relativa de 1,1%. Foram observados dois canídeos (tabela 19).

Tabela 19: Distribuição das afeções da área da toxicologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 2)

Toxicologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Intoxicação por dicumarínicos	1	0	0	1	50
Intoxicação de origem indeterminada	1	0	0	1	50
Total	2	0	0	2	100

A intoxicação por dicumarínicos consiste num evento de toxicidade causado por um rodenticida anticoagulante que leva a uma coagulopatia. Uma coagulopatia ocorre devido à redução das formas ativas dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, causada por uma quantidade insuficiente de vitamina K₁. Pois, a vitamina K₁ é necessária para a síntese desses fatores de coagulação visto que permite à adição de um segundo grupo de ácido carboxílico que os vai permitir ligar-se ao cálcio e ser ativados. Ao estabelecer esta adição, a vitamina K₁ sofre oxidação e torna-se uma vitamina K₁-epóxido que é, a seguir, novamente reduzida em vitamina K₁ através de um fenómeno chamado *recycling* ²⁹. Este fenómeno é inibido pelo rodenticida anticoagulante levando assim a uma diminuição da concentração de vitamina K₁ e a um aumento da concentração de vitamina K₁-epóxido nos hepatócitos e no plasma. Tendo em conta o tempo de

semivida de cada fator de coagulação, determinou-se que se encontram reduzidos na circulação sistêmica 24 a 64h após a exposição do animal ao rodenticida ²⁹.

Após a redução dos fatores de coagulação ativos, o animal pode apresentar uma hemorragia com origem em qualquer sítio do seu corpo e, portanto, apresentar qualquer tipo de sintomatologia como melena, hematoquécia, hematúria, claudicação devido a hemorragia das articulações, parésia ou paralisia, equimoses, distensão abdominal e dor, entre outros. Segundo a experiência dos autores Murphy & Talcott (2013), é nos pulmões que a hemorragia é mais frequente e, conseqüentemente, são observados sinais como epistaxis bilateral, hemoptise, apatia, letargia, palidez das mucosas, intolerância ao exercício e dispneia. Nas análises sanguíneas podem ser observados sinais de hipoproteïnemia e anemia ligeira a severa que pode ser regenerativa ou não, consoante a prontidão da realização das análises. A avaliação do tempo de coagulação é crucial para confirmar uma coagulopatia. Recomenda-se a realização de radiografias ou ecografias torácicas ou abdominais com o objetivo de identificar a origem da hemorragia. É importante identificar a substância causadora da intoxicação, pois, pode influenciar a dose e a duração do tratamento com vitamina K₁. Para tal, existem métodos de cromatografia e espectrofotometria realizadas a partir de amostras de sangue, soro, plasma, fígado ou conteúdo intestinal ²⁹.

O tratamento depende do momento em que o animal exposto chega à clínica e da presença, ou não, de sinais de coagulopatia. Em casos em que a intoxicação é recente, procede-se à descontaminação tradicional com indução da emese, administração de carvão vegetal ativado e de um catártico. Nestes casos, a administração, ou não, de vitamina K₁ depende da dose ingerida de rodenticida, do sucesso da descontaminação tradicional e do intervalo de tempo entre a ingestão e a presença dos sinais clínicos. Se não se realizar a administração de K₁ devem ser avaliados os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial nas 36 horas e 96 horas após o tratamento. Se se observar um prolongamento dos tempos de coagulação, um tratamento agressivo com vitamina K₁ junto com uma transfusão de plasma é recomendado ²⁹.

O tratamento primário em casos de animais com intoxicação aguda consiste na administração de vitamina K₁ e em transfusões sanguíneas, na manutenção do suporte cardiovascular através de fluidoterapia e na instituição de um tratamento de suporte com restrição do exercício físico. A transfusão sanguínea pode ser executada com plasma ou sangue total após se ter efetuado as análises sanguíneas. Em casos de extrema urgência, existe, também, a possibilidade de realizar uma autotransfusão através do fluido recolhido aquando da toracocentese ou abdominocentese de forma a repor os volumes de eritrócitos e de fluido plasmático, contudo não permite a reposição de fatores de coagulação. O tratamento de suporte é composto por oxigenoterapia e antibioterapia de largo espectro (enrofloxacina, ciprofloxacina e cefalosporinas). Pode ser necessária a realização de uma toracocentese para aliviar uma dispneia severa e pericardiocentese em casos de tamponamento cardíaco ²⁹.

A vitamina K₁ deve ser administrada em animais com coagulopatia (ou com alta probabilidade de desenvolver uma) e deve ser mantida até a excreção completa dos compostos

tóxicos do rodenticida. Apresenta a vantagem de ser diretamente disponível para uma síntese de novos fatores de coagulação que ocorre tipicamente entre as seis e 12 horas. Pode ser administrada por via intramuscular (IM), IV, SC ou PO. As vias de administração recomendadas são a SC e PO, sendo que esta última deve ser a escolhida. De facto, a biodisponibilidade da vitamina K₁ é quatro a cinco vezes aumentada quando esta é administrada juntamente com um alimento. A via SC apresenta desvantagens em casos de animais com hipovolémia, pois, apresentam tecidos periféricos pouco irrigados levando, portanto, à redução da sua absorção. A via IV não é recomendada devido à probabilidade de choque anafilático e a via IM apresenta riscos de hemorragia ²⁹.

O prognóstico é geralmente considerado reservado ou bom consoante a severidade e a localização da hemorragia ²⁹.

1.18. Hematologia

Por fim, a área de especialização com frequência relativa mais baixa (Fr = 0,6%) é a hematologia. Foi observado um único canídeo (tabela 20).

Tabela 20: Distribuição das afeções da área da hematologia em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 1)

Hematologia	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Leucemia linfoblástica aguda	1	0	0	1	100
<u>Total</u>	1	0	0	1	100

A leucemia é uma proliferação de células neoplásicas na medula óssea que podem ser encontradas, ou não, na circulação sistémica. A leucemia linfóide pode ser caracterizada como leucemia linfoblástica aguda ou crónica, sendo que esta distinção é importante no que diz respeito ao diagnóstico, terapia e prognóstico ³⁰.

A leucemia linfoblástica aguda é definida como uma proliferação de linfoblastos morfológicamente imaturos na medula espinal. A sua progressão é rápida, progressiva e responde dificilmente à terapia. Os gatos afetados são frequentemente jovens e FeLV positivos. A sua apresentação clínica é geralmente inespecífica e apresenta sinais como letargia, perda de peso, pirexia intermitente, hepatoesplenomegália, dor abdominal inespecífica e sinais neurológicos. A maioria dos animais apresentam uma anemia, trombocitopenia e leucopenia ³⁰.

O diagnóstico consiste na aspiração ou biópsia da medula óssea e na realização de um hemograma com esfregaço de sangue. Podem ser observados, tanto num como no outro, uma proliferação de linfoblastos (figura 16). Também podem ser efetuadas PAAF dos linfonodos e órgãos afetados. Contudo, 10% dos casos são classificados de leucemia aleucémica devido à presença de linfoblastos somente na medula óssea sem proliferação na circulação sistémica ³⁰.

O prognóstico desta afeção é mau. A duração de remissão é curta e é raro o tempo de sobrevivência ser maior que um mês ³⁰.

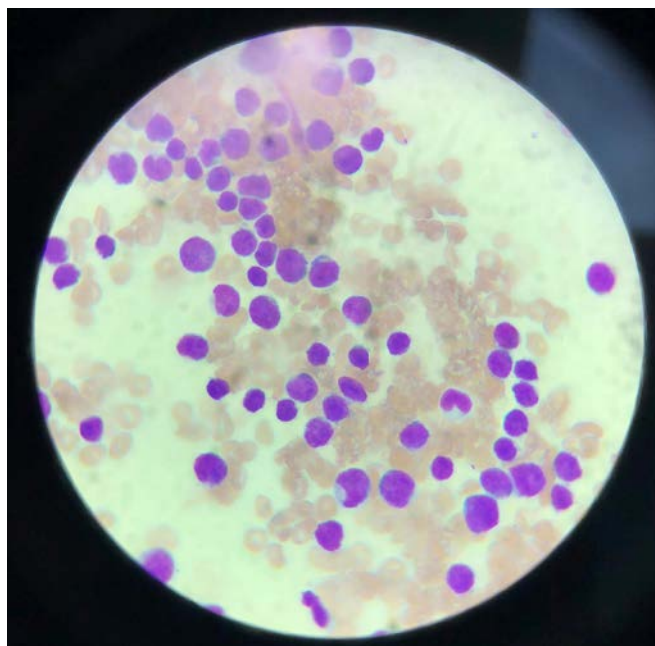


Figura 16: Imagem obtida através de um microscópio ótico.
Esfregaço de sangue de um cão com leucemia

2. Medicina Preventiva

A medicina preventiva diz respeito ao conjunto de atos cujo objetivo é a prevenção de doenças. Assim sendo, reagrupa a vacinação e a desparasitação dos animais. Por outro lado, também se encaixa na medicina preventiva a identificação eletrónica dos animais.

Na tabela 21, podem ser encontradas as ocorrências realizadas durante o estágio que dizem respeito à medicina preventiva.

Tabela 21: Distribuição dos atos de medicina preventiva em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n=152)

Medicina Preventiva	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Vacinação	70	43	1	114	75
Identificação eletrónica	12	8	0	20	13,2
Desparasitação	5	13	0	18	11,8
<u>Total</u>	87	64	1	152	100

Dentro dos três atos de medicina preventiva realizados na clínica LorraineVet, é a vacinação que apresenta maior frequência relativa (Fr = 75%).

2.1. Vacinação

Existem vários tipos de vacinações recomendadas consoante a localização, a espécie e até o animal. A instituição de um plano vacinal é um procedimento profilático. Permite a indução da proteção do animal pela ativação de células do sistema imunitário de longa vida e de memória. Através do uso das vacinas, foi conseguido a redução de infeções virais em animais em todo o mundo ³¹.

As vacinações utilizadas na clínica LorraineVet seguem as seguintes regras. No que diz respeito à primovacinação dos gatos, esta é efetuada a partir das oito semanas de vida do animal. O reforço vacinal é realizado às 12 e às 16 semanas, e um é efetuado seis a nove meses após o reforço vacinal anterior. No entanto, se o protocolo vacinal iniciar às 10 semanas, o reforço vacinal realiza-se um mês após a primovacinação. É depois efetuado um reforço vacinal aos seis e aos nove meses de idade do animal. Para ambos os casos, a seguir, é necessário que o reforço vacinal seja anual. Existem dois protocolos e esses variam se o animal, no futuro, terá acesso ao exterior ou não. Se o gato não tiver acesso ao exterior, a injeção efetua-se com uma vacina RCP (Rinotraqueíte, Calicivirose (FCV) e Panleucopénia (FPV)). Se, pelo contrário, o gato tiver acesso ao exterior, efetua-se essa mesma vacina RCP junto com a vacina anti-FeLV.

A primovacinação dos cães é realizada às oito semanas e é efetuada com uma vacina CHPPi (para a Esgana (CDV), Hepatite infecciosa canina, Parvovirose de tipo 2 (CPV-2) e Parainfluenza de tipo 2). Às 12 semanas, efetua-se um reforço vacinal desta vacina e adiciona-se uma vacina Lmulti (com quatro serogrupos da *Leptospira interrogans*, responsável pela Leptospirose). O protocolo vacinal continua às 16 semanas com as duas vacinas mencionadas anteriormente e, nessa altura, pode ser adicionada a vacina contra a raiva. Um reforço vacinal é efetuado seis a nove meses depois e, tal como nos gatos, a seguir, é necessário que o reforço vacinal seja anual.

Em Portugal, em cães, a primovacinação ocorre as oito semanas e consiste na administração de vacina anti-esgana, hepatite infecciosa canina e parvovirose. São realizados dois reforços com três a quatro semanas de intervalo. Aquando do último reforço vacinal, administra-se uma vacina suplementar anti-leptospirose que é, a seguir, reforçada no mês a seguir. A leptospirose necessita de um reforço a cada seis a 12 meses. Os reforços vacinais polivalentes são, a seguir, anuais.

No que diz respeito aos gatos, a primovacinação também é realizada as oito semanas e consiste na administração de vacina anti-calicivírus, parvovírus e herpesvírus felino. A seguir são realizados dois reforços vacinais com três a quatro semanas de intervalo. Aquando do último reforço vacinal e após rastreio dos vírus FIV e FeLV, os gatos negativos para o FeLV são vacinados e é realizado um último reforço vacinal três a quatro semanas a seguir. Os reforços vacinais são, de seguida, anuais.

Concluimos, portanto, que existem diferenças entre o plano vacinal francês e o português no que diz respeito ao seu protocolo e no momento da instituição de vacinas anti-leptospirose

nos cães e anti-leucemia nos gatos. Esta diferença pode ser explicada pela diferença de prevalência das doenças infecciosas em ambos os países. Esta diferença também pode existir dentro do mesmo país. De facto, será instituída com mais frequência a vacina anti-leishmaniose no Sul de França do que no Norte devido a presença menos frequente do flebótomo em áreas mais frias.

Segundo o Decreto-Lei nº 313/2003, a vacinação contra a raiva é obrigatória em cães a partir dos três meses de idade aquando da identificação eletrónica por microchip. Em gatos, segundo o artigo 14.º do Edital n.º 511/2019, é obrigatória a vacina antirrábica em áreas a definir pela Direção-Geral de Alimentação Veterinária (DGAV).

A única vacinação de animais exóticos observada pelo estagiário foi uma vacinação de um coelho. Esta consiste na proteção do animal contra a mixomatose e as duas estirpes da doença hemorrágica viral dos coelhos (RHDV e RHDV2). Ao contrário das outras espécies, somente se realiza um reforço vacinal um mês após a primovacinação se o animal se encontrar numa zona endémica. No entanto um reforço vacinal deve ser efetuado anualmente.

2.2. Identificação eletrónica

Seguindo as vacinas, a identificação eletrónica contabiliza 13,2% dos atos de medicina preventiva. Esta identificação é obrigatória, segundo o Decreto-Lei nº 313/2003, desde 2003 em todos os cães nascidos a partir de 1 de junho de 2008 e tem como objetivo conhecer-se a identidade dos proprietários. Consiste na introdução de um dispositivo eletrónico no tecido subcutâneo do lado esquerdo do pescoço. Este dispositivo é chamado microchip e contém um código que é próprio ao animal.

2.3. Desparasitação

Por último, a desparasitação é o ato de medicina preventiva com uma Fr mais baixa (Fr = 11,8%). Este resultado deve ser interpretado de forma objetiva. Pois, pode ser explicado pelo facto que a grande maioria dos proprietários desparasitam os seus animais em casa. A desparasitação foi realizada no consultório nos casos em que os proprietários não se sentiam à vontade para efetuar tal ato. As razões para tal acontecimento são várias. O estagiário notou que, na maioria dos casos, os proprietários de gatos não se sentiam à vontade para dar a desparasitação interna com comprimidos dados PO. Além disso, numa consulta de vacinação (seja ela primovacinação ou reforço vacinal), após o exame físico e a administração da vacina, os médicos veterinários da clínica LorraineVet aconselham que os proprietários comprem os desparasitantes e que os administrem no dia seguinte.

3. Afeções Cirúrgicas

A tabela 22 apresenta a subdivisão das afeções cirúrgicas. São agrupados, no total, 107 animais, dos quais 54 canídeos, 47 felídeos e seis animais exóticos. A cirurgia geral e tecidos moles foi a subdivisão com maior frequência relativa (Fr = 96,3%) quando comparada com a cirurgia ortopédica e traumática (Fr = 3,7%).

Tabela 22: Distribuição das afeções cirúrgicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 107)

Afeção cirúrgica	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Cirurgia geral e tecidos moles	52	45	6	103	96,3
Cirurgia ortopédica e traumática	2	2	0	4	3,7
<u>Total</u>	54	47	6	107	100

3.1. Cirurgia geral e dos tecidos moles

A tabela 23 apresenta os diferentes procedimentos efetuados aquando de cirurgias dos tecidos moles. São divididos por zona anatómica, nomeadamente olho, pavilhão auricular, cavidade oral, trato gastrointestinal, bexiga, sistema reprodutor e genital e pele e tecidos anexos.

Tabela 23: Distribuição das cirurgias gerais e dos tecidos moles em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 103)

Afeção geral e tecidos moles		Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Globo ocular	Queratectomia com enxerto conjuntival	1	1	0	2	1,9
	Queratectomia com enxerto de membrana biológica	2	0	0	2	1,9
	Queratectomia	1	0	0	1	1,0
	Flap da 3ª pálpebra	0	1	0	1	1,0
	Cantoplastia medial	1	0	0	1	1,0
	Facoemulsificação	1	0	0	1	1,0
	Resolução de otohematoma	1	0	0	1	1,0
Pavilhão auricular	Destartarização	11	5	0	16	15,5
	Extração dentária	6	3	1	10	9,7
Cavidade oral	Enterectomia	1	2	0	3	2,9

Trato gastrointestinal	Laparotomia exploratória/ enterectomia para biópsia	0	1	1	2	1,9
Bexiga	Cistectomia parcial	1	0	0	1	1,0
Sistema reprodutor e genital	Ovariectomia	9	19	0	28	27,2
	Orquiectomia	7	10	0	17	16,5
	Ovariohisterectomia	3	1	2	6	5,8
	Cesariana	1	0	0	1	1,0
Pele e tecidos anexos	Exérese de massas	5	1	2	8	7,8
	Caudectomia	1	0	0	1	1,0
	Exérese de linfonodos superficiais	1	0	0	1	1,0
Total		52	45	6	103	100

Como pode ser observado na tabela 23, as cirurgias que foram realizadas mais frequentemente são as cirurgias do sistema reprodutor e genital, nomeadamente ovariectomia (Fr = 27,2%) e orquiectomia (Fr = 16,5%). Por sua vez, a ovariohisterectomia apresenta uma Fr mais baixa (Fr = 5,8%). Isto pode ser explicado pelo facto que, na clínica LorraineVet, acredita-se que a ovariectomia é um procedimento mais rápido e potencialmente igualmente efetivo que a ovariohisterectomia e que, consequentemente, a probabilidade de aparecimento de complicações é reduzida. Na figura 17 pode ser observada uma gata com seis meses na fase pré-operatória de ovariectomia.

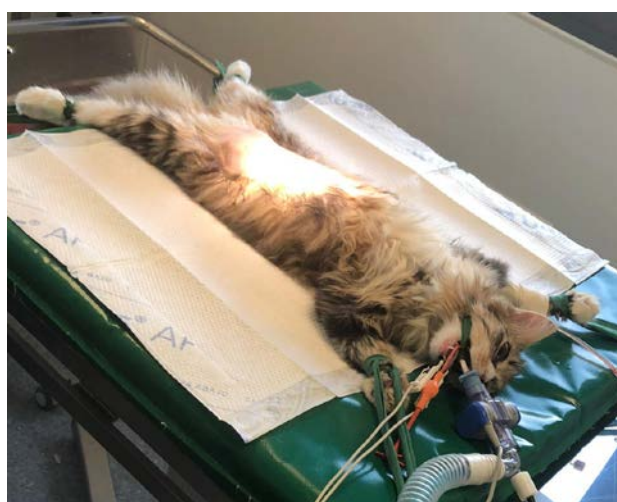


Figura 17: Gata com seis meses na fase pré-operatória de ovariectomia

3.2. Cirurgia ortopédica

Podem ser observadas, na tabela 24, as diferentes cirurgias ortopédicas e traumática realizadas ao longo do estágio curricular.

Tabela 24: Distribuição das cirurgias ortopédicas em função da espécie animal, expressa em frequência absoluta (Fa) e frequência relativa (Fr) (n= 4)

Cirurgia ortopédica	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fa	Fr (%)
Osteossíntese de fratura do úmero	1	0	0	1	25
Osteossíntese de fratura da tíbia/fíbula	0	1	0	1	25
Laminectomia	1	0	0	1	25
Ressecção da cabeça do fémur	0	1	0	1	25
<u>Total</u>	2	2	0	4	100

A baixa casuística ortopédica relatada nesta secção pode ser explicada pela escassez dos casos observados que dizem respeito à cirurgia ortopédica ao longo das duas semanas em que o estagiário esteve na área de especialização de cirurgia.

III. **MONOGRAFIA: Carcinoma das células transicionais da bexiga**

As neoplasias do trato urinário dos animais domésticos são pouco frequentes, sendo que as neoplasias na bexiga representam menos de 2% do restante dos tumores³². No cão, no que diz respeito ao trato urinário, é na bexiga que existe uma maior probabilidade de encontrar fenômenos neoplásicos³³.

Os tumores vesicais caninos podem ser categorizados histologicamente em tumores vesicais primários e secundários. Os tumores vesicais primários são classificados como epiteliais (carcinoma das células transicionais (CCT), adenocarcinomas, carcinoma das células escamosas, pólipos fibroepiteliais e papilomas) e mesenquimatosos (rabdomioma, rabdomyosarcoma, leiomioma, leiomyosarcoma e fibroma) e representam 80% e 20% dos tumores vesicais caninos, respectivamente. Em mais de 50% dos casos apresentam sinais de metastização e 80% são classificados como malignos³⁴. Para além dessas neoplasias, quando da observação de uma massa vesical, o linfoma, seja ele primário ou secundário, e o hemangiosarcoma também devem ser suspeitados^{35,36}. No que diz respeito às afeções de origem infecciosas e inflamatórias, fazem parte da lista de diagnósticos diferenciais as urolitíases, as cistites polipoide, crônica ou granulomatosa e o gossipiboma³⁷⁻⁴⁰.

Apesar de não conhecermos a sua verdadeira prevalência, o CCT é a neoplasia mais comumente encontrada na bexiga^{32,33}. Representa entre 50% e 75% das neoplasias vesicais^{41,42}. Entre 1999 e 2010 a prevalência de CCT nos cães aumentou, passando de 0,15% para 0,7%. Este aumento pode ser explicado por um verdadeiro aumento biológico do risco de CCT ou por uma maior sensibilização desta afeção⁴³.

Os CCT são divididos em papilares e não papilares em 50% dos casos e em infiltrantes ou não infiltrantes em 90% e em 10% dos casos, respectivamente. A maioria dos CCT é encontrada no trígono vesical. No entanto, a uretra e a próstata podem estar envolvidas em 56% e em 29% dos casos, respectivamente. Podem ser encontradas metástases do CCT, tanto nos linfonodos distantes como nos linfonodos regionais, no momento do diagnóstico em 10-20% e em 40-90% durante a necrópsia^{32,43-45}. O CCT leva à obstrução parcial ou completa do trato urinário em 10% dos animais devido a lesões papilares e ao espessamento da parede vesical^{43,45,46}. Efetivamente, a causa da morte mais frequente (60% dos casos) está relacionada com efeitos locais do tumor primário⁴⁵.

Nesta monografia será, primeiramente, abordado a anatomia e histologia da bexiga. Segundamente, serão explicados os diferentes fatores de risco que aumentam o risco de CCT em cães. A seguir, falaremos sobre o diagnóstico, nomeadamente a apresentação clínica e a abordagem diagnóstica propriamente dita. Diferentes protocolos terapêuticos para o CCT, sejam eles tratamentos médicos ou tratamentos cirúrgicos, serão, a seguir, relatados. Por fim, será discutido o prognóstico dos cães com CCT.

1. Anatomia e histologia da bexiga

1.1 Anatomia da bexiga

A bexiga é um órgão oco, musculomembranoso e que varia, consoante a quantidade de urina que tem, na sua forma, no seu tamanho e na sua posição ⁴⁷. As suas funções principais são a coleção, armazenamento e excreção de urina ⁴⁸. Quando cheia, a bexiga de um cão com 11kg mede 17,5 cm de diâmetro e 18 cm de comprimento. Quando vazia, tem 2 cm de diâmetro e 3,2 cm de comprimento. Neste estado é localizada na cavidade pélvica ⁴⁷.

Quando a bexiga enche, amplia o seu tamanho e tem forma de pera apresentando um ápex cranial, um corpo intermédio e um colo caudal que se junta a uretra. Quando está vazia, a mucosa da bexiga tem pregas de formas irregulares que desaparecem com a sua distensão. Além disso, aquando da sua distensão, duas pregas prolongam-se da abertura ureteral até ao colo, onde se unem para formar a crista uretral que continua com a uretra ⁴⁹. O triângulo formado pelo orifício uretral e a linha imaginária ligando as duas entradas ureterais é chamado trígono vesical ^{47,49} (figura 18).

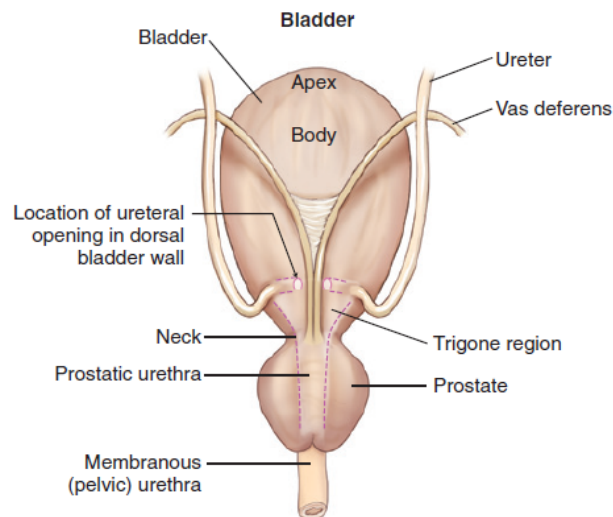


Figura 18: Anatomia da bexiga⁵⁰

1.2 Histologia da bexiga

A bexiga tem a mesma organização histológica que o bacinete, os ureteres e a uretra. A mucosa é composta por um epitélio de transição que tem até oito células de profundidade. Subjacente a esta camada, encontra-se uma camada de tecido conjuntivo laxo chamada própria-mucosa. A camada muscular é composta por um músculo liso. Por fim, a camada mais superficial é a túnica adventícia composta por tecido conjuntivo laxo ⁵¹.

O epitélio de transição que reveste a bexiga tem a capacidade de se adaptar às variações de tamanho da bexiga, consoante o volume de urina que esta contém ⁴⁸. As células transicionais estão ligadas umas às outras por desmossomas com longos filamentos intermediários

estendidos até ao citoplasma. Aquando da distensão da bexiga, os desmossomas e os filamentos intermediários alongam-se e ficam mais achatados. Tendo em conta esta característica, presume-se que essas estruturas mantenham a integridade epitelial ⁵¹. Este tipo de epitélio consegue estender-se consideravelmente sem dano ⁴⁸.

Existe, na parede vesical, uma camada muscular composta por músculo liso. Este é chamado músculo detrusor. Separa o tecido conjuntivo laxo em lâmina própria interna e em submucosa externa ⁵¹. É composto por três camadas, nomeadamente uma camada longitudinal externa, uma camada circular média e uma camada longitudinal interna ⁵². Essas camadas permitem que o músculo possa estender-se longitudinalmente, obliquamente e circularmente. Quando o músculo detrusor contrai, a bexiga esvazia ⁴⁸ (figura 19).

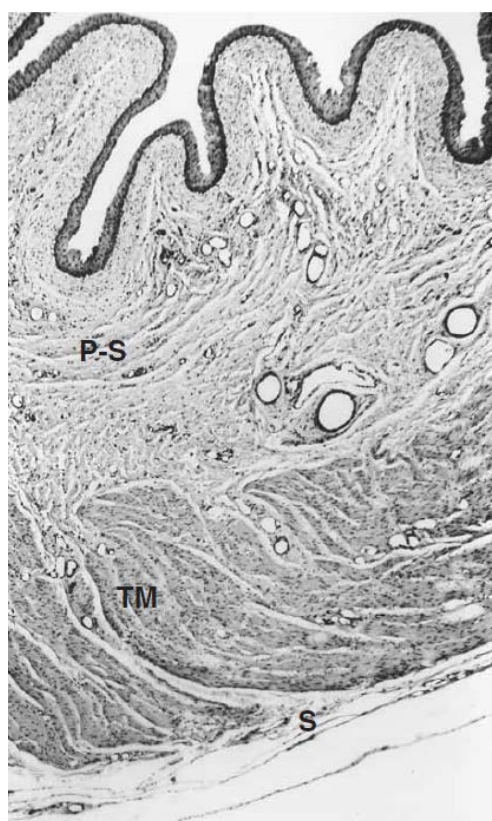


Figura 19: Corte histológico da bexiga de um cão. P-S: própria mucosa, TM: túnica muscular, S: serosa ⁵¹

2. Fatores de risco

A etiologia do CCT não é clara e é considerada multifatorial. Existem vários fatores de risco associados ao aparecimento de CCT, nomeadamente o sexo, a raça, animais castrados, a obesidade, inseticidas tópicos para pulgas e carraças, tratamento com ciclofosfamida e a poluição ambiental ³². O CCT afeta cães velhos entre os 9 e 11 anos e a idade média quando é diagnosticada a doença é de 11,05 anos ^{45,53}. No entanto, pode aparecer em animais mais jovens⁵³.

2.1 Predisposição racial

Em relação à predisposição racial, vários estudos foram realizados durante os anos e demonstrou-se que o Scottish Terrier tem 18 a 21 vezes mais probabilidade de apresentar o CCT⁴².

Várias pesquisas realizadas pela *Veterinary Medical Data Base* (VMDB) no ano 2000, comparando a razão de probabilidade (*Odds Ratio* (OR)) do risco de CCT nas raças cruzadas e o OR em outras determinadas raças, revelaram que a raça Scottish Terrier tinha 18 vezes mais probabilidade de ter o CCT, seguindo pelo Shetland Sheepdog (4,46 vezes de probabilidade), pelo Beagle (4,15 vezes mais probabilidade) e pelo Wire Hair Fox Terrier (3,2 vezes de probabilidade), quando em comparação com os outros cães ⁴⁵. A VMDB reuniu, uns anos depois, dados de hospitais veterinários dos Estados-Unidos e do Canadá dos anos 1999 até 2010 sobre casos de CCT em cães. Comparado com raças cruzadas, os Scottish Terrier apresentam 21 vez mais probabilidade de ter CCT. A seguir aos Scottish Terriers estão os Eskimos com 6,58 vez mais probabilidade. Também estão na lista de raças predispostas os Shetland Sheepdog, West Highland White Terrier, Keeshond, Samoyed, Beagle e Dálmatas ⁴³.

A etiologia da predisposição racial não é conhecida, porém supõe-se que existe uma predisposição genética que leve a diferenças nas vias bioquímicas que ativam e desintoxicam substâncias cancerígenas ³².

2.2 Predisposição sexual

A análise da VMDB também demonstrou uma predisposição do sexo feminino. Num total de 1062 machos inteiros, 432 deles apresentaram CCT, ou seja, 40,7%. Por outro lado, num total de 1493 fêmeas inteiras, 856 delas eram casos de CCT representando 57% dos casos ⁴⁵.

Segundo Knapp & McMillan (2013), a razão fêmea/macho é de 1,71 por 1 até 1,95 por 1. No entanto, parece que esta predisposição é menos acentuada nas raças predispostas. De facto, em Scottish Terrier, a razão fêmea/macho é de 0,8 por 1 e 1,2 por 1 em Shetland Sheepdogs ⁴³.

Esta predisposição pode ser explicada pela baixa frequência de micção das fêmeas comparado com a dos machos, uma vez que os machos têm micções mais frequentes devido à marcação de território. Isto, em si, diminui o tempo de exposição do animal aos agentes cancerígenos ao nível do uroepitélio ⁴⁶. Seguindo esta lógica, presume-se que, nas fêmeas, o epitélio vesical estará mais tempo em contacto com substâncias cancerígenas e, por isso, predispõe-nas ao CCT. No entanto, esta afirmação não se aplica aos animais que fiquem em casa. Pois, esses são passeados duas a três vezes por dia, independentemente do sexo do animal ⁴².

Mais um facto a ter em consideração é que as fêmeas apresentam maior contacto direto com os agentes cancerígenos devido ao movimento de agachamento que efetuam para urinar. Isso pode também explicar esta predisposição sexual ⁴⁶.

2.3 Predisposição hormonal

Existe também uma diferença significativa entre os animais castrados e os animais inteiros. Segundo a base de dados da VMDB, num total de 426 machos castrados, 258 deles tiveram um CCT, representando 61% dos casos, enquanto que num total de 636 machos inteiros, 174 (somente 27,4%) apresentaram um CCT. No que diz respeito às fêmeas, num total de 1078 fêmeas esterilizadas, 67% delas apresentaram sinais de doença enquanto que, no total de 415 fêmeas inteiras, somente 31% apresentaram um CCT. Não considerando a idade dos indivíduos, confirma-se que os animais castrados apresentam um risco maior comparado com animais inteiros do mesmo sexo ⁴⁵.

Sabe-se que, após a castração, os níveis de estrogénio e androgénio diminuem e, consequentemente, os recetores de estrogénio (RE) e recetores de androgénio (RA) aumentam ^{15,54}. A predisposição hormonal pode ser explicada da seguinte forma: foi provado que a expressão dos recetores de estrogénio alfa (RE α) e beta (RE β) e os RA ajudam na iniciação e no desenvolvimento do CCT. Por isso, um aumento de RA e RE pode levar a uma maior probabilidade de desenvolvimento do CCT. No entanto, ainda são precisos vários estudos no que diz respeito a expressão dos RA e RE para percebermos os seus funcionamentos ⁴³.

2.4 Herbicidas

Outro fator de risco referido é a exposição dos animais a herbicidas. Os herbicidas mais comumente utilizados na agricultura são compostos por ácidos fenoxiacéticos, esses podendo ser cancerígenos. São absorvidos no estômago ou no intestino após ingestão ou *grooming*. Também é possível uma absorção pela pele, mas é menos rápida e menos eficiente. Após serem absorvidos, ligam-se às proteínas e são distribuídos pelo fígado, rim e cérebro. São, por fim, excretados pelos rins e podem ser quantificados na urina ⁵⁵.

Um estudo foi realizado em Scottish Terrier com o objetivo de determinar se uma exposição a esses herbicidas numa raça predisposta ao CCT podia ser associada a um aumento do risco desta neoplasia. Revelou que os Scottish Terrier expostos a um herbicida com ácido fenoxiacético apresentaram 4,4 vezes mais probabilidade de apresentar um CCT, do que os Scottish Terrier não expostos ⁵⁵.

2.5 Inseticidas

Os antigos produtos contra pulgas e carraças contêm destilados de petróleo, solventes aromáticos de petróleo, nomeadamente benzeno, tolueno e xileno. São produtos utilizados topicamente em shampoo, pó, spray e coleiras. Esses produtos são cancerígenos para o Homem e, consequentemente, levantou-se a possibilidade de esses produtos também aumentarem a probabilidade de CCT em cães ⁵⁶. O facto de os pesticidas ficarem armazenados no tecido adiposo faz com que esses sejam metabolizados e excretados na urina de forma gradual prolongando o contacto com o epitélio vesical. Acredita-se, portanto, que o tecido adiposo possa agir como uma reserva onde se armazenam os pesticidas, prolongando assim os seus efeitos

carcinogénicos ⁵⁷. No entanto, um estudo realizado em 2004 não identificou qualquer associação entre estes produtos e uma maior prevalência de CCT nos cães. Porém, este estudo apresenta algumas limitações, pois somente 14% dos tutores dos animais envolvidos no estudo utilizavam exclusivamente produtos antigos contra pulgas e carraças ⁵⁶.

Existem produtos relativamente novos, pois apareceram nos anos noventa, que substituíram os pesticidas tóxicos. Esses novos produtos são aplicados num só sítio na pele, nomeadamente na linha média dorsal entre as escápulas. São absorvidos rapidamente por um processo de translocação ao contrário dos produtos antigos que ficam retidos nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas. Pelo que os produtos utilizados em *spot-on* contendo fipronil e imidacloprid não aumentam o risco de CCT em Scottish Terrier. No entanto, é importante notar que o aumento de peso e a razão peso/altura eram associados com o aumento do risco de CCT⁵⁶.

2.6 Tratamento com ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pertence ao grupo das oxazoforinas. É utilizada no tratamento de tumores sólidos e tumores malignos de células beta, nomeadamente linfoma, mieloma e leucemia linfocítica crónica. Também é utilizada no tratamento de doenças não tumorais como púrpura trombocitopénica, artrite reumatoide, lúpus e síndrome nefrótico. Os seus efeitos secundários dependem da dose e são, nomeadamente, mielossupressão, náusea e alopecia ⁵⁸.

Uma complicação frequente do tratamento com ciclofosfamida é a cistite hemorrágica ⁵⁸. Foi reportada pela primeira vez em humanos em 1959 e a probabilidade da sua ocorrência é tanto maior quanto maior for a dose ^{58,59}. No entanto, a dose requerida para induzir uma cistite hemorrágica é variável. Além disso, a probabilidade desta complicação é maior quando o fármaco é administrado pela via IV e é menor quando administrada PO. Os sintomas podem aparecer tanto durante o tratamento como alguns meses após o seu fim ⁵⁸.

A urotoxicidade da ciclofosfamida pode ser explicada pela formação de acroleína. É um metabolito resultando de uma hidroxilação enzimática microssomal no fígado. A administração PO, IV ou intra-peritoneal de ciclofosfamida resulta sempre em libertação deste metabolito. O mecanismo que leva à irritabilidade vesical e hemorragia não é conhecido. No entanto, ao contactar com o urotélio, a acroleína causa a descamação do epitélio e desenvolvimento de infiltrado inflamatório. Quando regenera, o urotélio encontra-se mais fino e tem novos vasos sanguíneos. Pensa-se que, por causa da sua função reservatória, a bexiga é o órgão urinário mais afetado pela ação tóxica da ciclofosfamida⁵⁸. Assim, existe a possibilidade de as propriedades carcinogénicas da ciclofosfamida estarem relacionadas com a irritação crónica vesical devido à ação da acroleína ³².

2.7 Complemento de ração

Um estudo realizado por Raghavan *et al.* (2005) demonstra que complementar a ração diária dos cães com qualquer tipo de legume pelo menos três vezes por semana diminui em 70% o risco de CCT em Scottish Terrier. Foi demonstrado que substâncias como carotenoides, ascorbato, tocoferóis, selênio e fibras alimentares são anti-carcinogênicas e, portanto, abrandam e limitam o desenvolvimento de neoplasias. De facto, apresentam mecanismos de ação que permitem a estimulação do sistema imunitário e a regulação da expressão de genes. Também têm efeitos antivirais, antibacterianos e de desintoxicação e permitem a eliminação de agentes oxidantes responsáveis pela indução de neoplasias ⁶⁰.

Os dois compostos mais importantes dos vegetais verdes e amarelos são os carotenoides (uma provitamina A) e os retinóis (um precursor da vitamina A). Os carotenoides e substâncias lipofílicas conseguem alterar a estrutura e integridade da membrana celular impedindo a entrada de substância cancerígenas. São igualmente capazes de agir como antioxidantes e, portanto, inibir o potencial carcinogénico de algumas substâncias químicas e, também, eliminar a multiplicação de lesões neoplásicas recentes ⁶⁰.

3. Caracterização histopatológica do CCT

Todos os tipos de CCT apresentam um epitélio composto por células transicionais em várias etapas de diferenciação. A maioria dos tumores são anaplásicos e de grau alto. Porém, a forma mais diferenciada do CCT é o carcinoma *in situ* (CIS). Neste caso, as células neoplásicas não penetram na membrana basal, mas ficam à superfície do epitélio. Sendo o CIS um precursor do CCT nos humanos, assume-se que apresenta as mesmas características em animais apesar de existir sempre a possibilidade de adquirir uma forma agressiva no início do seu desenvolvimento⁴². O CCT tem tendência a ser multifocal, e por isso, é muito provável que o CIS ou um CCT de baixo grau esteja adjacente a uma lesão invasiva com um padrão citológico mais agressivo^{42,61}.

A localização do tumor na bexiga, a atipia das células epiteliais com defeitos celulares e nucleares e o grau de invasão do tumor podem ajudar na identificação do tumor. As células neoplásicas manifestam vários graus de displasia e anaplasia e podem ser facilmente reconhecidas, quando comparadas com o urotélio, devido ao seu citoplasma bastante eosinofílico com bordos celulares irregulares. Os núcleos são largos, vesiculares e existe uma proeminência de nucléolos. Alguns tumores apresentam núcleos próximos. É comum observar células sinciciais e núcleos atípicos⁴².

A figura 20 revela a demarcação entre a mucosa vesical normal e a mesma mucosa com CCT. Pode-se observar uma invasão do tumor na membrana basal com sinais iniciais de infiltração na submucosa. Para além disso, algumas áreas de CIS são denotadas e encontradas adjacentes às áreas mais invasivas. Tendo isto em conta, é importante indicar que, para obter um diagnóstico correto, é essencial que a amostra tenha um tamanho e uma orientação

adequada. A figura 21 é uma imagem ampliada da figura 20. Nesta pode-se constatar que as células neoplásicas do CCT são mais basófilas, apresentam uma relação núcleo/citoplasma alta e é comum observar células em mitose⁴².

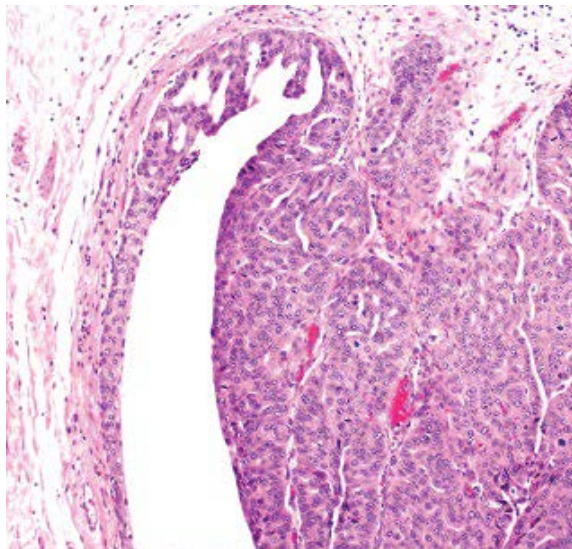


Figura 20: Demarcação da mucosa normal e da mucosa infiltrada na bexiga de um cão ³³

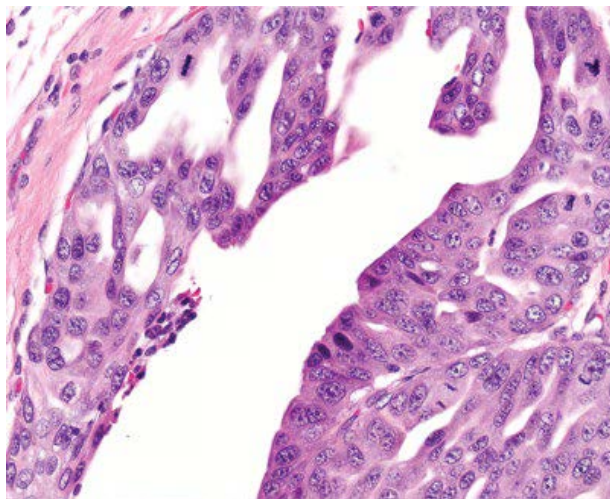


Figura 21: Demarcação da mucosa normal e da mucosa infiltrada na bexiga de um cão (ampliada) ³³

Como pode ser observado na figura 22, o CCT pode apresentar células moderadamente anaplásicas, alguns núcleos ovais e uma moderada anisocariose. Os nucléolos citoplasmáticos são claramente visíveis⁴².

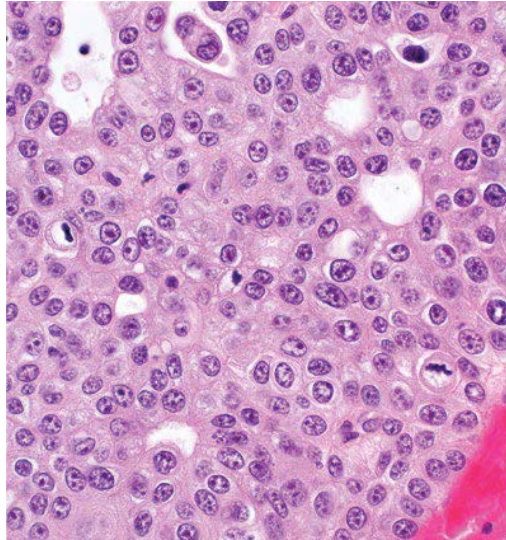


Figura 22: CCT localizado na mucosa vesical de um cão ³³

Podem, ainda, ser encontradas inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas chamadas corpos de Melamed-Wolinska (CMW)⁶² (figura 23 e 24). São estruturas características do CCT e esse deve entrar na lista dos diagnósticos diferenciais se forem encontradas em preparações histológicas ou citológicas noutros tecidos como linfonodos, pele, fluido intra-abdominal ou intrapleural⁴².

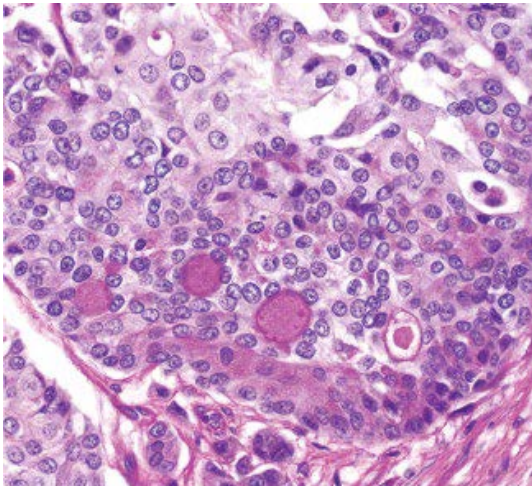


Figura 23: CMW coradas com Periodic Acid Schiff ³³

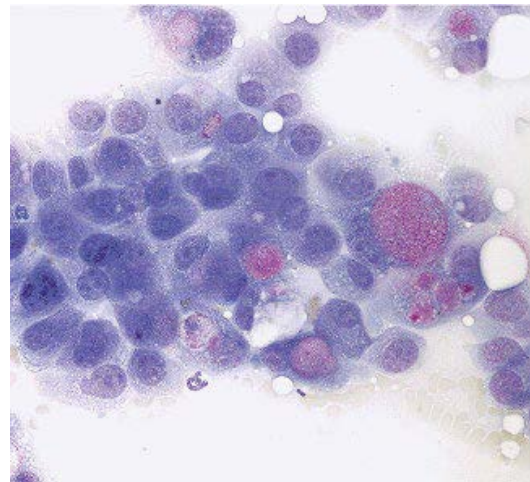


Figura 24: CMW em várias células num CCT de um cão ³³

Os vacúolos citoplasmáticos juntamente com os CMW são característicos do CCT. A lesão primária pode apresentar vários graus de infiltração de células linfóides. Em 40% dos casos ocorre uma invasão vascular⁴².

4. Classificação do CCT e probabilidade de metastização

Os CCT de baixo grau são muito raros e ficam confinados à mucosa vesical. Os CCT de alto grau de malignidade representam 95% dos CCT. São caracterizados pela perda da camada mais superficial da bexiga e penetram a membrana basal para invadir estruturas mais profundas, sendo importante avaliar a profundidade de invasão do tumor e a presença de células tumorais nos vasos sanguíneos e linfáticos⁴².

O CCT de alto grau de malignidade é um dos tumores com maior malignidade em medicina veterinária. A sua malignidade pode ser comparada com a dos osteossarcomas, linfomas linfoblásticos e melanomas orais⁴².

No momento do diagnóstico, são encontradas metástases em 10-20% dos casos e, aquando da necrópsia, entre 40% e 90% dos cães apresentam metástases. Os dois locais mais frequentes de metastização do CCT são os pulmões (30-50% dos casos) e os linfonodos (25-42% dos casos), sendo que no caso dos linfonodos, 29-48% dos linfonodos regionais e 51-58% dos linfonodos distantes encontram-se invadidos^{32,42-45}. O CCT de alto grau de malignidade também pode originar metástases ósseas (11%), na pele (6-10%), fígado e rins (7%), glândulas adrenais (6%), baço e coração (4%), gastrointestinais (2%) e cerebrais (<2%)^{43,44} e também em articulações, embora com uma ocorrência extremamente rara⁶³.

A implantação de células neoplásicas na pele pode ser explicada por uma disseminação linfática retrógrada, propagação hematogénica, implantação cirúrgica iatrogénica ou por contacto direto. Este último pode ser explicado pelo facto que os cães com doença avançada apresentam incontinência urinária e uma mobilidade reduzida provocando uma erosão da pele aquando da micção. Foi, de facto, provado que as células neoplásicas na urina penetram nas erosões e úlceras da pele. Foram detetados metástases de CCT na proximidade da vulva e do prepúcio em 11 dos 12 cães (92%)⁴⁴.

Num estudo realizado por Higuchi *et al.* (2013), 10,8% dos cães que foram sujeitos a uma cistotomia apresentaram sinais de metástases na parede abdominal. Outra possível causa de disseminação abdominal é a PAAF da bexiga ou da próstata. Nesse caso, ocorre uma proliferação do CCT do ápex da bexiga através do ligamento vesical médio⁶⁴.

No estudo por Knapp *et al.* (2014), aquando das necrópsias realizadas a cães com CCT, observou-se que 13% dos cães apresentavam um segundo diferente tumor primário. Alguns exemplos são o hemangiosarcoma (representando 17% dos casos), o linfoma (em 17% dos casos) e o hepatocolangio-carcinoma (em 11% dos casos)⁴³.

De acordo com o seu padrão de desenvolvimento, o CCT também pode ser classificado em papilar ou não papilar, e infiltrante ou não infiltrante. São divididos em papilares e não papilares em 50% dos casos e em infiltrantes ou não infiltrantes em 90% e em 10% dos casos, respetivamente⁴³. A forma papilar infiltrante é a mais comum, sendo facilmente identificada por apresentar massas múltiplas que cobrem uma grande área da mucosa e invadem o lúmen vesical. A invasão vesical pode ser transmural e a probabilidade de metástase é de 57%^{42,61}.

A forma não papilar infiltrante é a segunda forma mais comum⁴². É considerada a forma que tem mais probabilidade de metastizar⁶¹. É caracterizada por nódulos e placas que podem cobrir uma grande área da mucosa. A camada superficial pode apresentar sinais de ulceração e o tumor é capaz de atingir a camada muscular. As projeções papilares dentro do lúmen são somente visíveis microscopicamente e não são proeminentes⁴².

A forma papilar não infiltrante apresenta um padrão de crescimento semelhante à forma papilar infiltrante, mas a sua invasão limita-se à lâmina própria. É importante averiguar sinais de invasão visto que esta forma pode estar adjacente a uma forma infiltrante. A probabilidade de metástase é baixa⁴².

A forma mais rara é o CIS. É não papilar e não infiltrante, pois as suas proliferações estão confinadas no epitélio. A maioria das vezes esta forma aparece associada a outra forma de CCT mais invasiva⁴².

5. Estadiamento

O estadiamento refere-se a extensão de um tumor no tecido primário e para além desse⁴⁰. No caso do CCT realiza-se a partir do sistema TNM (*Tumor, lymph nodes and metastasis*) apresentado na tabela 25⁴³. O estadiamento do tumor, após o seu diagnóstico, tem uma importância fundamental na antecipação do seu comportamento biológico e elaboração de um protocolo terapêutico efetivo³⁴. É importante que a mesma técnica imagiológica seja efetuada a cada estadiamento para se poder medir a resposta ao tratamento³².

Tabela 25: Estadiamento TNM segundo a *World Health Organization* (WHO) para os tumores vesicais caninos⁶⁵

T – Tumor primário	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T0	Sem evidência de um tumor primário
T1	Tumor papilar superficial
T2	Tumor invadindo a parede vesical com induração
T3	Tumor invadindo os órgãos adjacentes (próstata, útero, vagina e canal pélvico)
N – Linfonodos regionais (ilíacos interno e externo)	
N0	Sem envolvimento dos linfonodos
N1	Envolvimento dos linfonodos regionais
N2	Envolvimento dos linfonodos regionais e justaregionais
M – Metástases distantes	
M0	Sem evidência de metástases
M1	Presença de metástases distantes

Num estudo levado a cabo em *Purdue University Veterinary Teaching Hospital*⁴⁵, fez-se o estadiamento do CCT seguindo a classificação TNM em 102 casos no momento do primeiro diagnóstico e 80 desses 102 casos no momento da necrópsia. No momento do diagnóstico, 2% dos casos apresentavam um tumor papilar superficial (T1), 78% apresentavam um tumor invadindo a parede vesical (T2) enquanto que 20% dos tumores já tinham invadido órgãos adjacentes (T3). É de ressaltar que a percentagem de cães que apresentavam um envolvimento de linfonodos regionais e distantes no momento do primeiro diagnóstico era de 16%, tendo esta subido para 40% no momento da necrópsia (N1 e N2). Um aumento similar foi observado no que diz respeito a presença de metástases distantes (M1), pois, no momento do diagnóstico, a percentagem era de 14% vs 49% no momento da necrópsia⁴⁵.

6. Apresentação clínica

O CCT provoca alterações na micção, nomeadamente hematúria, disúria, polaquiúria e estrangúria. Esta sintomatologia ocorre em 90% dos casos de cães com CCT, mas não é indicativa, *per se*, de neoplasia. Esta sintomatologia é comum em cistites ou urolitíases, ou em infeções do trato urinário inferior ou inflamações do trato urinário (ITU). Esta sintomatologia pode estar presente em cães com CCT durante semanas ou até meses, e responderem ao tratamento antibiótico^{42,66,67}. Isto é explicado pelo facto de, por um lado, em 25% dos casos dos cães com CCT existir uma infeção concomitante do trato urinário. Esta infeção é causada por uma falha da barreira protetora devido aos padrões anormais de micção, diminuição da defesa da mucosa em consequência das mudanças no epitélio e diminuição das propriedades antibacterianas devido à alteração do pH ou de péptidos. Por outro lado, o CCT em si provoca alterações anatômicas e funcionais que podem predispor e perpetuar a ITU⁴⁶. Se a sintomatologia não responder ao tratamento antibiótico, deve-se suspeitar da presença de uma neoplasia ou urolitíase⁶⁶.

É importante notar que as fêmeas apresentam maior probabilidade de desenvolver uma ITU do que os machos. No estudo de Budreckis *et al.* (2015), demonstrou-se que 80% das fêmeas e 29% dos machos apresentavam uma urocultura positiva. Apesar de não se conhecer a verdadeira razão deste resultado, supõe-se que as infeções ascendentes uretrais têm maior probabilidade de ocorrer nas fêmeas do que nos machos⁴⁶.

Os restantes 10% dos sintomas associados ao CCT não são relacionados com o trato urinário. São, nomeadamente, claudicação e dispneia. A claudicação pode ser explicada por metástases ósseas e osteopatias hipertróficas e a dispneia por metástases pulmonares. As metástases da pele também são possíveis e aparecem como lesões eritematosas, ulceradas ou proliferativas. No exame retal, pode-se palpar um espessamento uretral, do trígono vesical e da parede vesical em geral. No exame físico, em casos avançados, pode sentir-se uma massa palpável no abdómen caudal^{42,66-68}.

7. Abordagem diagnóstica

7.1. Hemograma e análises bioquímicas

Nos animais que apresentam CCT, os valores do hemograma e das análises bioquímicas encontram-se usualmente dentro dos valores de referência. Porém, é possível observar uma azotemia renal e/ou pós-renal em casos de obstrução ureteral ou uretral⁶⁹.

7.2. Urinálise

No caso do CCT, é aconselhado a recolha de urina por cateterização ou por micção espontânea para evitar a disseminação das células tumorais que pode ocorrer aquando da cistocentese⁶⁷.

A cateterização tem a vantagem de reduzir o risco de contaminação da urina. Este pode ser ainda mais reduzido com tricotomia e com limpeza da zona genital do animal⁴⁰. É de ressaltar que o CCT pode enfraquecer as paredes uretrais ou vesicais sendo possível, aquando da introdução de um catéter, uma lesão da parede vesical⁷⁰.

A recolha durante a micção tem a vantagem de ser mais barata, menos invasiva e não necessitar a sedação do animal. Para evitar a contaminação das bactérias da parte distal da uretra recomenda-se não recolher a primeira porção de urina⁴⁰. Se estes métodos não forem exequíveis uma cistocentese ecoguiada pode ser realizada para não penetrar na massa tumoral^{66,67}.

Em 30% dos casos existem células neoplásicas na urina. No entanto, na maioria das vezes, as células neoplásicas são dificilmente distinguíveis das células epiteliais reativas associadas à inflamação. Além disso, se o número de colónias por mL for >10000 no caso da cateterização e >100000 no caso da micção espontânea deve suspeitar-se uma ITU^{40,66,67,71}.

7.3. Teste de antigénio na urina

O CCT degrada a membrana basal vesical em fragmentos compostos por proteínas, nomeadamente colagénio de tipo IV, fibronectina, laminina e proteoglicanos. A perda dessas proteínas leva à formação de complexos proteicos detetáveis numa tira de urina através de um teste de aglutinação das partículas de látex chamado V-BTA (*Veterinary version of the bladder tumor antigen*). É um teste rápido e qualitativo^{41,72,73}.

Recolha-se 0,5 mL de urina através de uma cistocentese ecoguiada, micção espontânea ou cateterização. A amostra recolhida é depois tamponada, centrifugada e misturada com partículas de látex revestido por uma imunoglobulina G humana e agentes bloqueadores. Se os analitos do tumor estiverem presentes na urina numa concentração suficiente, este juntar-se-ão com as partículas de látex e formarão um aglutinado. Os resultados são observados através da mudança de cor da tira de urina^{41,72,73}.

O V-BTA é capaz de detetar o CCT, o adenocarcinoma prostático e o linfoma⁷³. A sua sensibilidade, ou seja, a sua probabilidade de detetar uma neoplasia num animal afetado é de 88-90%. Por outro lado, a probabilidade de obter um resultado negativo num animal são, ou seja, a sua especificidade, é de 78-94,4%. Contudo, existe riscos de resultados falso-positivo nos animais com proteinúria, glicosúria, piúria e hematúria. Afeções como cistite, uretrite, glomerulopatias, hiperadrenocorticism e diabetes mellitus podem, portanto, interferir nos resultados^{41,72,73}.

Devido à existência dos resultados falso-positivo foi demonstrado que somente <3% dos animais com teste positivo apresentam realmente um CCT. No entanto, um animal com resultado negativo tem uma grande probabilidade (99,9%) de não apresentar uma doença tumoral. Sendo assim, este método de diagnóstico é de grande utilidade quando se quer descartar o CCT. É, portanto, muito útil, sobretudo nas raças predispostas e nos animais geriátricos, visto que permite iniciar um protocolo diagnóstico somente nos animais positivos⁴¹. Além disso, devido a sua grande sensibilidade, sugere-se que seja utilizado em exames de rotina nesses animais para que o CCT possa ser diagnosticado o mais cedo possível e assim melhorar o prognóstico⁷².

7.4. Exames imagiológicos

Aquando da realização das técnicas imagiológicas à bexiga é importante que, a cada estadiamento, esta esteja distendida com o mesmo volume para que se possa obter uma localização e medição ótima da massa ³². Para isso, o animal é anestesiado e é introduzido 4-8 mL/kg de solução salina estéril através de um catéter ^{32,67}.

Segundo o estudo realizado por Mutsaers *et al.* (2003), a ecografia é a técnica mais eficiente no que diz respeito à deteção de massas vesicais. No entanto, esta técnica apresenta limitações aquando de lesões mineralizadas ou lesões uretrais, pois podem atenuar e diminuir a qualidade da imagem ecográfica e não permitir uma boa visualização de uma porção do trato urinário, respetivamente. A cistografia de contraste permite um estadiamento menos dispendioso e, ao contrário da ecografia, pode ser realizada por vários usuários a cada estadiamento ³².

7.4.1. Raio-x

A radiografia permite obter informações no que diz respeito ao tamanho, a forma, a posição e a opacidade da bexiga. Também tem vantagens no que diz respeito à pesquisa de metástases nos ossos. No entanto, este método apresenta limitações visto que os tecidos moles e os fluidos apresentam a mesma opacidade, pelo que a parede vesical aparece com a mesma opacidade que a urina contida na bexiga⁷⁴.

Uma linfadenopatia pode ser notada ao nível dos linfonodos sublobares aparecendo na imagem como massas de tecido mole na zona retroperitoneal com deslocamento ventral do cólon (figura 25) ⁴⁰ . Podem ser observadas lesões metastáticas agressivas em vários ossos. Pode existir um envolvimento das vértebras lombares caudais com periostite adjacente aos linfonodos sublobares⁷⁴.

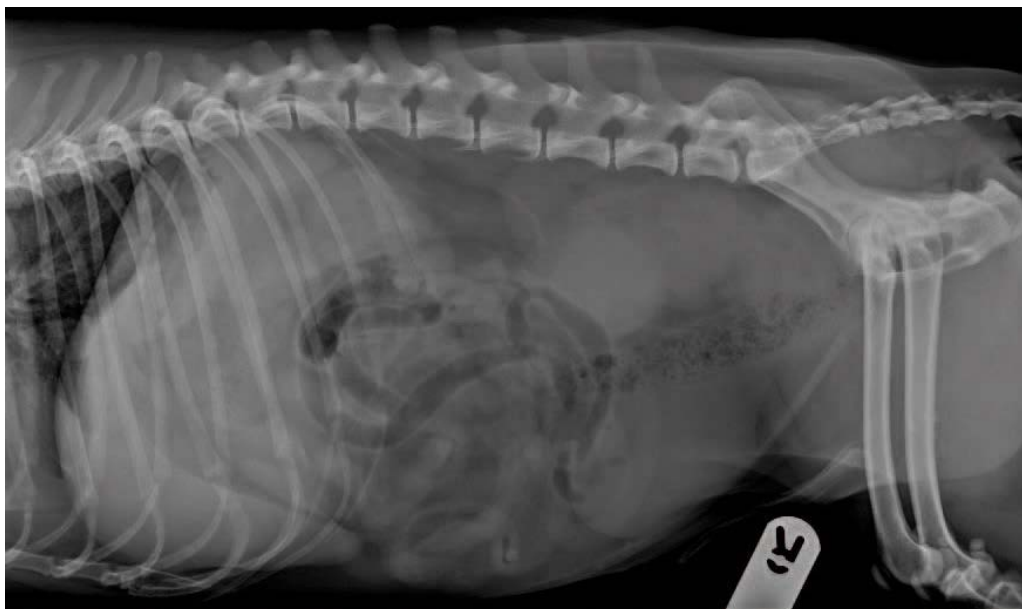


Figura 25: Radiografia de um cão macho castrado com linfadenopatia sublobar marcada⁵⁸

7.4.2. Cistografia

7.4.2.1. Cistografia de contraste positivo

A cistografia de contraste positivo (figura 26) permite determinar a localização e a integridade da bexiga, a espessura da sua parede e permite observar estruturas que ocupam o seu lúmen. É um ótimo método de diagnóstico em afeções vesicais e tem a vantagem de ser barato e de fácil interpretação. Aconselha-se a utilização de um catéter de Foley devido ao seu balão que, quando insuflado, fica retido no colo vesical impedindo assim o vazamento do líquido de contraste, assim como o esvaziamento do cólon através de jejum ou enemas para otimizar a interpretação da cistografia ⁷⁴.

O contraste utilizado nesta técnica é um líquido de contraste iodado solúvel. A capacidade de armazenamento de uma bexiga saudável é de 5mL/kg e é neste volume que o operador deve basear-se. Após a administração do contraste, devem realizar-se projeções radiográficas lateral, ventrodorsal e pelo menos duas projeções oblíquas ⁷⁴.

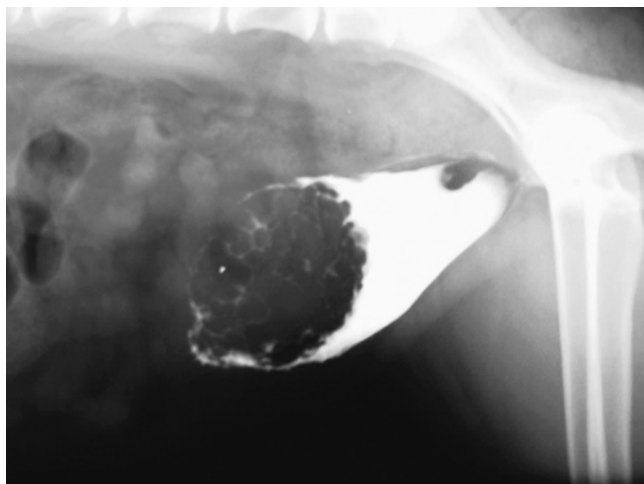


Figura 26: Cistografia de contraste positivo ⁴⁷.

7.4.2.2. Cistografia de contraste duplo

A cistografia de contraste duplo permite obter informações em casos de lesões luminal ou da parede vesical. No entanto, é usualmente substituída pela ecografia convencional⁷⁴.

Após se ter removida a urina contida na bexiga através de um catéter uretral, administra-se um contraste iodado dentro do lúmen vesical. Em seguida, a bexiga é insuflada com cuidado com gás e realizam-se projeções radiográficas lateral, ventrodorsal e pelo menos duas radiografias oblíquas⁷⁴.

Na figura 27 observa-se uma cistografia de contraste duplo realizada num cão com CCT. Nota-se uma irregularidade na região do trígono vesical⁶⁷.



Figura 27: Cistografia de contraste duplo num cão com CCT (vista lateral e ventrodorsal)⁶³

7.4.3. Ecografia

7.4.3.1. Ecografia convencional

A ecografia é um meio complementar de diagnóstico não invasivo, de fácil interpretação que permite uma boa visualização da bexiga e estruturas adjacentes como os rins, ureteres, próstata, porção proximal da uretra e linfonodos sublobares⁷⁴. Uma limitação deste exame imagiológico é a sua subjetividade, pois, as imagens obtidas e os subseqüentes resultados dependem da experiência do operador⁷⁵.

Aquando da observação ecográfica da bexiga, o CCT aparece como uma massa heterogeneamente hipocogênica com limites hiperecogênicos espessos. Esta massa observada no lúmen apresenta irrigação sanguínea que pode ser observada com Doppler. No entanto, o CCT pode ter origem na uretra e, neste caso, não se observa alterações na parede vesical⁷⁴. Na figura 28 pode ser observado um espessamento da parede vesical com extensão da doença tumoral para a uretra e a próstata com uma margem ondulada que se estende até ao lúmen da bexiga⁴⁰.

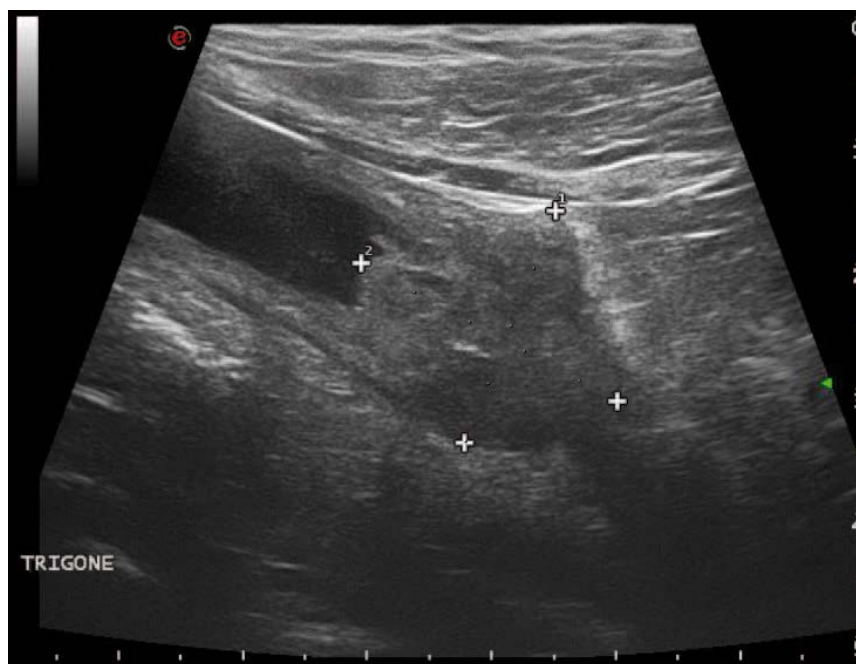


Figura 28: Imagem ecográfica de um macho castrado com um CCT ³⁶

7.4.3.2. Ecografia por contraste

A ecografia com contraste é uma técnica que consiste na injeção de um agente de contraste composto por microbolhas de gás no sistema vascular. Permite, portanto, visualizar a perfusão vascular de um órgão ou de uma lesão e diferenciar um nódulo benigno de um maligno, seja ele hepático, renal ou esplênico⁷⁶. Também se revela mais eficiente que a ecografia convencional no que diz respeito à visualização da infiltração muscular vesical⁷⁷. A detecção de

angiogénese com ajuda de técnicas imagiológicas com injeção de contraste têm uma grande importância relativamente ao diagnóstico de tumores malignos e, por isso, tornam-se o *gold standard* no estudo de tumores vesicais invasivos⁷⁶. De facto, a ecografia de contraste pode contribuir para a diferenciação de afeções como coágulos ou alterações da parede vesical dos tumores vesicais após deteção da sua neovascularização⁷⁸.

Contudo, existem dois fatores que podem levar a variabilidades nos resultados obtidos. O primeiro é relacionado com o indivíduo (débito cardíaco, pressão arterial, taxa respiratória e interações com o agente de contraste) o segundo é relacionado com variabilidade material (protocolo de configuração, preparação e injeção de agente de contraste)⁷⁶.

7.4.4. Tomografia axial computadorizada (TAC)

A TAC é uma técnica mais invasiva que a ecografia, no entanto, permite a visualização de estruturas dentro do canal pélvico como o trígono vesical e a uretra⁷⁴. As desvantagens da TAC são relacionadas com o seu preço, a necessidade de anestesiá-lo o animal e a ocorrência de efeitos adversos causados pela administração do agente de contraste^{76,79}.

À TAC, o CCT aparece como uma massa espessada ou um espessamento achatado da parede vesical. Em casos de CCT mais invasivos podem-se observar sinais de irregularidades na serosa estendendo-se para os músculos vesicais. Os linfonodos regionais também conseguem ser observados e, quando infiltrados, aparecem aumentados de volume com arredondamento das suas margens. Quando ocorre envolvimento uretral, a parede uretral encontra-se espessada e, após administração de contraste, os tecidos aparecem mais visíveis⁸⁰.

A figura 29 ilustra uma imagem obtida através de uma TAC pós-contraste num cão macho com CCT. Este aparece na forma de uma massa (seta branca) dentro da bexiga que se torna aparente após a administração de contraste⁸⁰.



Figura 29: Imagens obtidas através de uma TAC. CCT num pastor alemão macho de dez anos (pós-contraste)⁷⁶

7.4.5. Cistoscopia

A cistoscopia é um método de diagnóstico que permite a visualização direta da mucosa uretral e vesical^{50,81}. É um procedimento seguro que permite a realização de biópsias dos tecidos visualizados através do cistoscópio ou através de uma cistoscopia laparoscópica. A biópsia não cirúrgica de massas vesicais permite a diferenciação entre o CCT e pólipos inflamatórios. Devido as diferenças anatómicas, utiliza-se um cistoscópio rígido para as fêmeas e um cistoscópio flexível para os machos⁵⁰.

Esta técnica apresenta algumas desvantagens, nomeadamente a necessidade de anestesiá-lo animal, requerer um operador experiente e devido ao seu preço a cistoscopia não se encontra disponível em todas as clínicas^{50,81}. As complicações normalmente associadas à cistoscopia são a infeção e perfuração do trato urinário⁵⁰.

Um estudo realizado por Childress *et al.* (2011) demonstrou que a cistoscopia uretral permite um diagnóstico correto em 96% das fêmeas e somente em 65% dos machos. Este resultado pode ser explicado pelo facto de o diâmetro da uretra dos machos somente permitir a introdução de instrumentos pequenos e, conseqüentemente, a recolha de tecidos se torna mais difícil, amostras mais pequenas e de qualidade reduzida. Esta limitação também ocorre em animais pequenos, sendo que, a maioria das vezes, a biópsia de massas vesicais ou uretrais torna-se impossível em animais com menos de 5kg⁸².

A figura 30 representa uma imagem cistoscópica de uma cadela com CCT. A lesão proliferativa ocupa a maior parte do lúmen uretral⁸³.

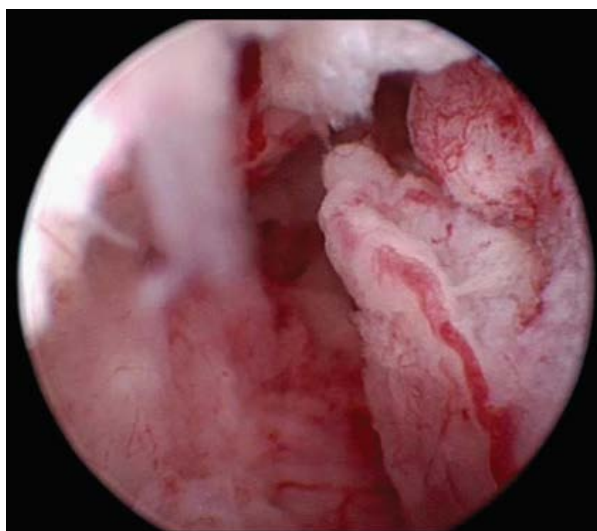


Figura 30: Imagem cistoscópica de uma cadela de 9 anos, castrada e com CCT⁷⁹

7.5. Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada

A PAAF ecoguiada é um método de diagnóstico muito utilizado para instituir o diagnóstico citológico e determinar o prognóstico. É um método preciso, seguro e com menor morbidade

que as biópsias cirúrgicas⁸⁴. A PAAF ecoguiada de massas abdominais é tipicamente realizada com o animal sedado em decúbito dorsal, utilizando-se agulhas 22G ou 25G⁸⁵.

A PAAF é somente indicada se os outros meios de diagnóstico não foram frutuosos. Neste caso, é imperativo informar os proprietários do animal dos riscos possíveis de disseminação de células tumorais⁸¹. Higuchi *et al.* (2013), reportaram a ausência de remissão do CCT da parede abdominal (CCTPA) após PAAF⁶⁴. A PAAF pode ser indicada em situações de obstrução uretral e, nestes casos, aconselha-se utilizar agulhas com diâmetro menor que 1mm (ou menor que 21G) com objetivo de reduzir o risco de CCTPA⁸⁴.

Pensa-se que poucas células tumorais disseminadas pela PAAF sobrevivem devido ao dano causado às mesmas, à não viabilidade das células fora da massa tumoral e devido ao sistema imunitário do animal. Assim, o risco não é conhecido mas pode estar a ser subestimado. Estudos reuniram 544 casos de cães com CCT entre 1985 e 2010, tendo concluído que 4,4% dos cães submetidos a PAAF apresentaram sinais de metástases na parede abdominal^{64,81}.

7.6. Cateterização traumática

Os tecidos provenientes de massas uretrais ou vesicais podem ser recolhidos através de uma cateterização traumática. É um método não invasivo que consiste na introdução de um catéter urinário cortado obliquamente na parte distal que é, a seguir, colocado contra a massa vesical. Procede-se então a movimentos oscilatórios com uma força de vácuo realizada em simultâneo através de uma seringa, com o objetivo de extrair as células para exame citológico^{50,81}.

Esta técnica apresenta complicações como rutura da bexiga ou da uretra⁸¹. Contudo, tem a vantagem de ser simples, não necessitar instrumentos específicos e de se poder recolher amostras suficientemente grandes para se efetuar um exame histológico⁸⁶. A utilização de um ecógrafo facilita a recolha das células visto que a massa pode ser diretamente observada e cuidadosamente empurrada pelo transdutor⁵⁰.

A citologia normalmente revela células poligonais redondas tal como sinais de malignidades como anisocitose moderada e anisocariose, uma razão núcleo-citoplasma variável e nucléolos proeminentes (figura 31)⁶⁶. No entanto, o diagnóstico citológico após a cateterização traumática tem que ser devidamente interpretado porque as células transicionais reativas podem ser muito parecidas com células transicionais tumorais⁴⁰.

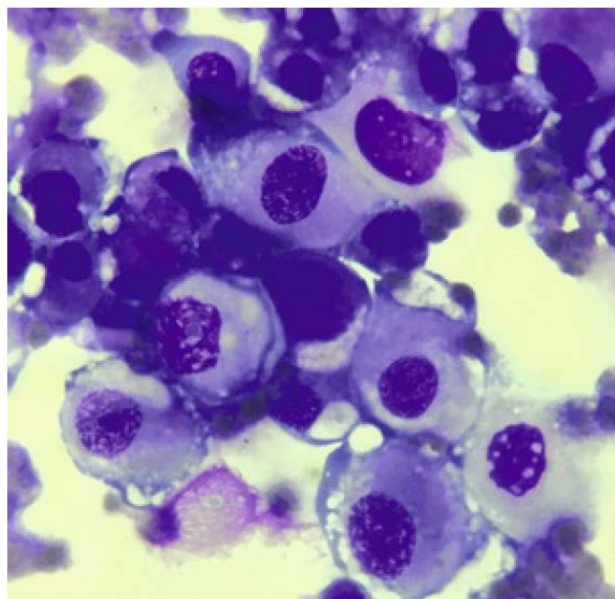


Figura 31: Citologia obtida através de uma cateterização traumática ³⁹

7.7. Imunohistoquímica

O urotélio contém citoqueratinas (CQ) do epitélio simples (CQ7, CQ8, CQ18, CQ19 e CQ20) e CQ do epitélio estratificado (CQ13 e CQ17). As CQ mais utilizadas em medicina humana para distinguir o CCT de outro carcinoma são as CQ7 e CQ20. Essas são expressas no caso de carcinomas uroteliais, mas também em carcinomas pancreáticos, colangiocarcinomas e carcinomas ováricos. A caracterização imunohistoquímica das neoplasias epiteliais da bexiga é feita com anticorpos para as CQ ^{87,88}.

As células mais superficiais da bexiga são caracterizadas por uma membrana plasmática muito especializada que forma placas rígidas que cobrem a superfície apical do epitélio. Essas placas têm um folheto luminal grosso e um folheto citoplasmático mais fino e, juntos, formam a membrana de unidade assimétrica (MUA). A sua função é a estabilização da superfície apical aquando da mudança de volume da bexiga. Os principais componentes proteicos da MUA são quatro proteínas transmembranares chamadas uroplaquinas (UP) UP Ia, UP Ib, UP II e UP III. As UP são específicas para o epitélio de transição e os seus tumores^{87,88}. A UP III é considerada o melhor marcador imunohistoquímico para a determinação dos tumores com origem urotelial. No entanto, não permite diferenciar um tecido neoplásico do um tecido não neoplásico porque pode ser detetada no urotélio normal, hiperplásico e neoplásico⁴².

A UP III é mais específica que a CQ 7 ou CQ 20, mas é menos sensível que a CQ 7 no que diz respeito a caracterização dos tumores epiteliais caninos. De facto, no estudo de Ramos-Vara *et al.* (2003), foi detetado 91% dos CCT com a UP III e 98,1% com a CQ 7. A intensidade também foi maior no caso da CQ 7. No entanto, a CQ 7 está presente em muitos tumores não uroteliais e em tecidos normais e neoplásicos como glândulas, ductos biliares e epitélio ovárico.

A UP III, por sua vez, é altamente sensível e específica para os tumores uroteliais. A CQ 7 pode ser utilizada nos casos negativos de UP III com alta suspeita de CCT ^{42,87,88}.

A avaliação imunohistoquímica da expressão de CQ 7 e CQ 20 utilizando anticorpos monoclonais permite obter informações essenciais com capacidade de discriminar carcinomas de diferentes origens⁸⁸. Num estudo realizado por Reed *et al.* (2013), 12 metástases cutâneas de diferentes graus foram positivas a UP III confirmando assim a sua origem e diferenciando assim o CCT de outro carcinoma⁴⁴.

No estudo por Ramos-Vara *et al.* (2003) foi demonstrado que 91% dos tumores primários e 80% dos CCT metastáticos são positivos a UP III. As células neoplásicas apresentam uma coloração ao nível da membrana citoplasmática e, menos frequentemente, uma coloração mais difusa no citoplasma. Nalguns casos, a coloração com UP III é multifocal com áreas muito positivas e outras com carcinoma não reativo. Isto pode explicar o risco de falsos-negativos em amostras de biópsias demasiadas pequenas. Ao contrário da forma invasiva do CCT, o CIS não apresenta coloração das células mais profundas. No entanto, não existe uma correlação óbvia entre o grau de CCT e a deteção de UP III ^{42,87}. A interpretação dos resultados do estudo por Ramos-Vara *et al.* (2003) pode ter sido influenciada pelo facto de a maioria dos tumores estudados terem sido CCT de alto grau de malignidade ⁸⁷.

As figuras 32 e 33 são cortes histológicos da bexiga e de um linfonodo, respetivamente. Na figura 32 observa-se uma coloração heterogénea. As áreas sólidas (apontadas pelas setas grandes) apresentam um padrão citoplasmático difuso. As células com lúmen intracitoplasmático (indicadas pelas setas pequenas) têm a membrana corada e alguns apresentam um lúmen fortemente positivo. Na figura 33, as células neoplásicas (assinaladas pelos asteriscos) estão localizadas no seio subcapsular e são moderadamente coradas⁸⁷.

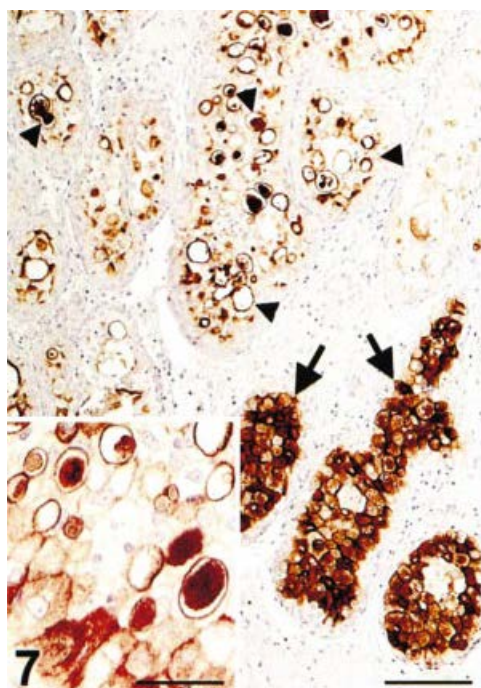


Figura 32: CCT vesical de um cão. Coloração com UP III ⁸¹

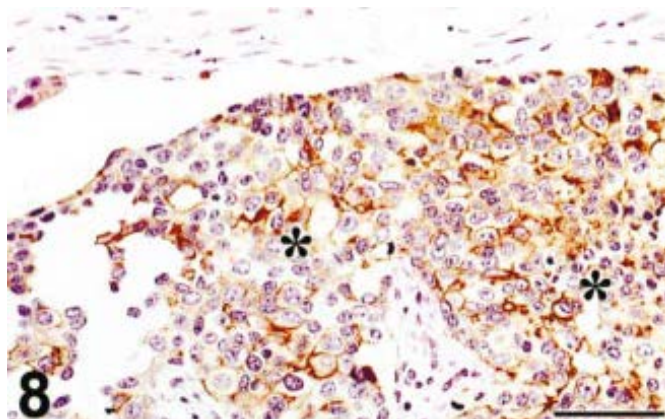


Figura 33: Metástase de um CCT localizada num linfonodo. Coloração com UP III ⁸¹

7.8. Recetores de fator de crescimento epidérmico

Os recetores dos fatores de crescimento epidérmico (RFCE) são recetores da tirosina-quinase da família ErbB⁸⁹. Em medicina humana os RFCE são expressos em tumores epiteliais como tumores pulmonares, coloreticais, gástricos, pancreáticos, ováricos, mamários e vesicais e sua sob expressão está associada com sintomatologia mais severa e uma progressão mais rápida do tumor^{90,91}. Em medicina veterinária, a sob expressão foi observada em carcinomas mamários, tumores nasais e osteossarcomas⁸⁹.

A causa da sob expressão dos RFCE é devida a uma amplificação de gene, uma mutação ativa, um aumento da sua transcrição, uma perda de sinal inibitório e uma diminuição da reciclagem proteica⁹². Para além disso, está associada a uma malignidade clínica e patológica, grau histológico alto, estadiamento crítico e mau prognóstico^{89,93}. No entanto, através de uma coloração imunohistoquímica, demonstraram que 73% dos animais sem infiltração dos linfonodos apresentaram uma alta expressão da proteína dos RFCE, e 67% dos animais com infiltração dos linfonodos apresentaram igualmente uma alta expressão da proteína. Concluiu-se então que o grau de expressão de RFCE não nos permite conhecer o comportamento maligno do CCT ⁸⁹.

No estudo de Hanazono *et al.* (2014), 100% dos cães pertencentes ao grupo com alta expressão de proteínas dos RFCE e 41% dos cães pertencentes a baixa expressão foram diagnosticados com CCT. Concluiu-se que o aumento da expressão dos RFCE está associado com o aparecimento do CCT com uma sensibilidade de 72% e uma especificidade de 100% e, portanto, que a sua expressão é um marcador mais sensível de diagnóstico do que de prognóstico. Aquando de uma cateterização uretral ou de uma examinação citológica pode-se obter informação clínica útil ao efetuar-se uma coloração imunohistoquímica para as proteínas RFCE ⁸⁹.

Após análises comparativas entre a expressão de mRNA e das proteínas dos RFCE, foi demonstrado que os níveis de mRNA dos RFCE são positivamente relacionados com os níveis

de proteínas dos RFCE expressos dos tecidos dos cães com CCT. Assim, o *real-time* PCR é um método analítico mais sensível que a imunohistoquímica e pode quantificar a expressão de mRNA mesmo com amostras pequenas. Seria útil desenvolver um método analítico com base em *real-time* PCR para o diagnóstico de CCT ⁸⁹.

7.9. AgNORs e índice mitótico

As proteínas intranucleares formando as AgNOR (*Argyrophilic nucleolar organizing region*) estão associadas a potenciais sítios de transcrição do DNA. Podem ser detetadas dentro da célula devido ao seu carácter argirofílico, sendo observadas como agregados focais dentro do núcleo⁹⁴. São definidas como estruturas pretas, argirofílicas, redondas, ovais ou em forma de barra dentro da célula. O número médio de AgNOR por núcleo corresponde à taxa mitótica das células tumorais⁹⁵. A contagem das AgNORs já foi utilizada para prever a recorrência e a probabilidade de metástases nos tumores mamários caninos e como marcador de prognóstico em mastocitomas^{96,97}. É, no entanto, menos eficiente nos tumores epiteliais porque os tecidos de origem normais por si só já apresentam uma alta taxa mitótica⁹⁴.

O padrão da coloração das AgNORs apresenta diferenças em tumores benignos e malignos. Os tumores benignos apresentam AgNORs largos, discretos e frequentemente dentro do nucléolo enquanto que os tumores malignos apresentam inúmeros focos com vários tamanhos dentro ou fora do nucléolo⁹⁴.

No estudo realizado por Johnson *et al.* (1995), comparou-se a contagem das AgNORs com o índice mitótico de alguns tumores vesicais. No que diz respeito à distinção entre um tumor benigno e um tumor maligno, a contagem das AgNORs apresenta uma eficiência de 83,3%, uma especificidade de 89% e uma sensibilidade de 75%. Por sua vez, o índice mitótico apresenta uma eficiência de 96,6%, uma especificidade de 92% e uma sensibilidade de 91,2% ⁹⁴.

Concluiu-se então que, por um lado, o índice mitótico permite, com mais especificidade, diferenciar um CCT de uma lesão inflamatória hiperplásica vesical. Isto pode ser explicado pelo facto de que, aquando de uma inflamação, o número de AgNORs encontra-se aumentado sem aumento da atividade mitótica associada⁹⁴. Por outro lado, o índice mitótico apresenta a desvantagem de não permitir a distinção entre um tumor primário e metástases.

7.10. Teste TRAP

Os telómeros são estruturas localizadas a extremidade da cadeia dupla de DNA dos vertebrados. Formam complexos nucleoproteicos que permitem a proteção dos cromossomas. Consequentemente, a destruição dos telómeros leva à paragem do crescimento celular e à deterioração das características biológicas de uma célula. Muitas células, como as presentes nas criptas gastrointestinais, células hematopoiéticas, linfócitos ativados e células da linha germinativa, evitam esse encurtamento através da telomerase⁹⁸.

A telomerase é uma ribonucleoproteína transcriptase reversa que é capaz de alongar o comprimento dos telômeros. A sua atividade em tecidos normais é baixa ou não detetável, enquanto que mais de 85% das células tumorais humanas evitam a deterioração celular através de um aumento da expressão da telomerase^{98,99}.

O teste TRAP (*Telomeric repeat amplification protocol*) é um teste PCR utilizado para identificar a expressão de telomerase nas células e tecidos. Apresenta uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 89%⁹⁸. Foi utilizado no estudo realizado por McCleary-Wheeler *et al.* (2010) em cães saudáveis, cães com ITU inferior e outros com CCT. Nenhum dos animais saudáveis apresentou uma atividade de telomerase, e 20% e 100% dos cães com ITU inferior ou com CCT, respetivamente, apresentaram resultados positivos. Assim, o teste TRAP pode ser utilizado para diagnosticar CCT em cães quando os resultados da urianálise não nos permite chegar a um diagnóstico conclusivo ou quando somente um pequeno número de células neoplásicas são encontradas na urina⁹⁸.

Existe, no entanto, uma possibilidade de resultados falso-positivo que pode ser explicado pela presença de células telomerase positivo como linfócitos ativados na urina. Para além disso, a manifestação de resultados falso-positivo surge quando a amostra de urina não é devidamente armazenada. Demonstrou-se que existe uma perda significativa da atividade das telomerases em amostras conservadas a 4°C durante oito horas⁹⁸.

8. Tratamento

8.1. Tratamento médico

O objetivo do tratamento médico do CCT é a prevenção de obstrução do trato urinário, prevenção e tratamento de eventuais metástases e promover o melhor bem estar possível ao animal¹⁰⁰.

8.1.1. Tratamento com anti-inflamatórios não esteróides

As cicloxigenases-1 (COX-1) demonstram a sua expressão em células epiteliais normais e em células neoplásicas. Pelo contrário, a expressão das cicloxigenases-2 (COX-2) foi encontrada em células epiteliais de transição neoplásicas e não foi encontrada em tecidos normais. O potencial papel que a COX-2 desempenha no crescimento das células tumorais inclui efeitos diretos na proliferação das células e outros efeitos indiretos mediados por citocinas. Do mesmo modo, as prostaglandinas produzidas pela COX-2 exercem uma função vasodilatadora tumoral, pelo que a inibição destas prostaglandinas por anti-inflamatórios não esteróides (AINE) seletivos para COX-2 poderia comprometer a irrigação do CCT e, consequentemente, levar à diminuição da massa tumoral¹⁰¹.

No estudo de Lee *et al.* (2007), demonstrou-se que a sob expressão da COX-2 levava à expressão da P-glicoproteína, responsável pela resistência das células tumorais do CCT aos

agentes quimioterápicos. Esta descoberta suporta outros estudos que evidenciaram uma resistência aos quimioterápicos e a associação entre o prognóstico e um aumento da expressão das COX-2 em tumores ováricos em humanos^{102,103}.

O piroxicam é um fármaco inibidor não seletivo da COX pertencente à classe das oxicams^{70,104–106}. A sua atividade antitumoral não é bem conhecida, no entanto, pensa-se que permite uma redução da proliferação celular, indução da apoptose e inibição da angiogénese¹⁰⁴. Outro mecanismo capaz de contribuir a sua atividade antitumoral envolve a imunossupressão mediada pela prostaglandina E₂. Esta é produzida em várias células tumorais, monócitos e macrófagos do hospedeiro e leva à diminuição da proliferação de linfócitos, das células natural killer (NK), da atividade dos macrófagos e da citotoxicidade dos linfócitos T. O piroxicam, inibindo a síntese de prostaglandina E₂, contribui para melhorar as funções imunes dos animais com CCT¹⁰⁷. Através do protocolo terapêutico com piroxicam a uma dose de 0,3 mg/kg SID, demonstrou-se uma taxa de remissão de 17,6% com diminuição do volume do tumor notada 28-120 dias após o seu início. As desvantagens do tratamento com piroxicam são a sua toxicidade gastrointestinal com sintomatologia como anorexia, vômito ou melena e a sua toxicidade renal que pode levar a uma necrose papilar renal. Estes efeitos adversos são observados em 17-23% dos casos^{105,107}. Também são possíveis mudanças hematológicas e bioquímicas como anemia, leucocitose ligeira a moderada e aumento do BUN (*Blood Urea Nitrogen*)¹⁰⁷. A irritação intestinal é dose dependente e é causada pela diminuição da concentração da prostaglandina E₂, levando a uma predisposição da irritação gástrica e duodenal. Pois, esta limita a secreção de ácido gástrico e proporciona a citoproteção da mucosa gástrica¹⁰⁵. Esta complicação resolve-se após o piroxicam ser retirado e instauração de cimetidina e sucralfato¹⁰⁷.

O deracoxib é um AINE cujo modo de ação é a inibição da isoenzima COX-2, que é expressa pelo CCT. Tendo em conta a expressão de COX-2 pelo CCT, é esperado que um fármaco seletivo para a COX-2 apresente uma vantagem no que diz respeito à resposta ao tratamento dos seus efeitos adversos. No entanto, a taxa de remissão do CCT através do tratamento com deracoxib é de 17%, indicando assim que a sua atividade antitumoral é similar à do piroxicam. Este resultado pode ser explicado pelo facto que, apesar do piroxicam ser um inibidor menos seletivo, apresenta um tempo de semivida maior (40h) e, assim sendo, leva a uma inibição contínua. Em 71% dos casos, o tratamento com deracoxib leva a estabilidade do CCT e a uma progressão tumoral em 13% dos casos. É de notar que os animais obesos apresentam uma pior resposta ao tratamento com deracoxib comparado com os animais mais magros. No que diz respeito os seus efeitos adversos, o deracoxib apresenta uma toxicidade gastrointestinal em 19% dos casos com sintomas como vômito, anorexia e diarreia e uma toxicidade renal e hepática em 4% dos casos. O deracoxib apresenta, portanto, efeitos anti tumorais similares aos inibidores não seletivos das COX, contudo é geralmente bem tolerado e, por isso, é considerado um fármaco indicado para o tratamento de CCT^{108,109}.

O feracoxib é outro AINE inibidor da isoenzima COX-2 utilizado no tratamento paliativo do CCT. Quando administrado individualmente apresenta uma atividade anti tumoral com uma

taxa de remissão de 20%. É bem tolerado apesar de poderem surgir alguns efeitos tóxicos gastrointestinais e hematológicos¹⁰⁹.

8.1.2. Tratamento com combinação de fármacos

8.1.2.1. Cisplatina e anti-inflamatórios não esteróides

A cisplatina é um dos agentes quimioterápicos com compostos de platina mais ativo utilizado para o tratamento do CCT em cães⁷⁰. Quando administrada individualmente, apresenta uma taxa de remissão de menos de 20% e apresenta uma toxicidade hematológica, renal e gastrointestinal significativa^{45,109,110}. Pois, foi provado em vários estudos que entre 38% e 53% dos cães com CCT apresentam uma toxicidade hematológica, 50% apresentam uma toxicidade renal e entre 38% e 40% apresentam uma toxicidade gastrointestinal associada à administração individual de cisplatina^{109,110}.

No entanto, vários estudos mostraram que os AINEs apresentavam a vantagem de aumentar a atividade anti tumoral dos agentes quimioterápicos^{70,100,104,109}. Pensa-se que esta sinergia pode ser explicada pela indução da apoptose das células tumorais pelos AINEs, e consequente ação da cisplatina causando dano no DNA da célula¹⁰⁹. Assim sendo, constatou-se que a associação da cisplatina na dose de 60 mg/m² por via IV a cada 21 dias com piroxicam leva a uma taxa de remissão de 71% dos animais¹¹⁰.

Contudo, evidenciou-se que a associação de cisplatina com um AINE também levava ao aumento de efeitos adversos renais, passando de 50% dos casos para 86%. Este resultado pode ser explicado pela nefrotoxicidade conhecida de ambos os fármacos¹¹⁰. Ao bloquear a atividade das COX, o piroxicam bloqueia a produção de prostaglandina nas arteríolas glomerulares aferentes e eferentes e reduz assim a pressão de perfusão glomerular¹¹¹. Por sua vez, a cisplatina causa danos nas células epiteliais do túbulo renal e altera a taxa de filtração glomerular^{110,112}.

Com o objetivo de evitar esta nefrotoxicidade, pensou-se na combinação de cisplatina com um inibidor seletivo da COX-2 como o firocoxib. Verificou-se que esta combinação apresenta uma taxa de remissão mais baixa (57%) com toxicidades renais, hematológicas e gastrointestinais similares¹⁰⁹. Uma descoberta positiva foi, no entanto, evidenciada pois, 91% dos animais apresentaram um *scoring* de qualidade de vida (qualidade de micção, nível de atividade, apetite) melhor com esta associação, seis semanas após o início do tratamento¹⁰⁹.

8.1.2.2. Carboplatina e Piroxicam

Outra combinação de fármacos testada com o objetivo de reduzir a nefrotoxicidade do tratamento do CCT foi a associação de um análogo da cisplatina, a carboplatina com piroxicam. É excretada pelos rins e, no que diz respeito ao seu efeito antitumoral, num estudo realizado por Chun *et al.* (1997), 10 dos 11 animais apresentaram uma doença progressiva e somente um

animal apresentou uma doença estável após tratamento com carboplatina. Para além deste resultado, evidenciou-se que a carboplatina apresentava uma toxicidade gastrointestinal e hematológica que levou, em dois animais, a eutanásia. Porém, ao contrário do tratamento com cisplatina, nenhum sinal de nefrotoxicidade foi encontrado¹¹³.

A carboplatina, em associação com o piroxicam, é administrada por via IV com uma dose de 300 mg/m² durante dez minutos a cada três ou quatro semanas. Esta dose pode ser diminuída se houver sinais de doença renal. A taxa de remissão do CCT com esta associação de fármacos é de 13-38%^{70,114}. No estudo de Boria *et al.* (2005), nenhum dos 29 animais apresentou uma remissão completa e as remissões parciais foram de curta duração. Para além disso, demonstrou-se que 74% e 35% dos animais apresentaram toxicidade gastrointestinal e hematológica, respetivamente⁷⁰. No estudo de Allstadt *et al.* (2015), levaram em consideração o tempo de administração da carboplatina e a diminuição dos valores de contagem dos leucócitos (NADIR) e foi administrada a cada quatro semanas. A taxa de remissão encontrada neste estudo foi de 13%. Porém, a toxicidade gastrointestinal evidenciada foi de 26%, consideravelmente inferior a aquela reportada por Boria *et al.* (2005)^{70,114}.

8.1.2.3. Doxorrubicina e Piroxicam

A doxorrubicina é um antibiótico com efeito antitumoral pertencente a família das antraciclinas. É um fármaco conhecido pela sua toxicidade cardíaca causada por um desequilíbrio no metabolismo intracelular do ião cálcio^{115,116}. É administrada com uma dose de 30 mg/m², ou 25 mg/m² para os animais com menos de 15kg, por via IV a cada três semanas. A dose é reduzida em caso de efeitos adversos de grau 3 ou mais¹¹⁶.

A taxa de remissão da combinação da doxorrubicina com piroxicam é de 8,7%¹¹⁶. É significativamente mais baixa que a taxa de remissão do piroxicam enquanto agente individual (<20%)^{105,107}. Os efeitos adversos mais comuns são de origem gastrointestinais, pois representam 65%, que são provocados por dois fármacos com perfil de toxicidade sobreposta. Porém, são geralmente ligeiros e respondem favoravelmente ao tratamento de suporte¹¹⁶.

8.1.2.4. Mitoxantrona e Piroxicam

A mitoxantrona é um agente antineoplásico análogo da doxorrubicina pertencente as antracenedionas^{116,117}. Comparado com os agentes compostos por platina, não apresenta nefrotoxicidade e, por isso, pensa-se que tem menos probabilidade de causar doenças renais quando administrada em associação com AINEs¹¹⁷.

Administra-se na dose de 5 mg/m² por via IV durante cinco a dez minutos a cada 21 dias. Quando combinada com piroxicam, a taxa de remissão é de 8-35%, com uma melhoria dos sinais clínicos observada em 75-90% dos animais^{114,117}. Observa-se, no entanto, uma toxicidade gastrointestinal em 8-18% dos cães com sinais como hematoquézia, vômito e ulceração gástrica e uma toxicidade hematológica em 10-40% dos casos após a primeira ou a segunda

administração. Esta é manifestada por uma neutropenia que se resolve após a diminuição de 25% da dose de mitoxantrona^{114,117}.

O protocolo terapêutico com mitoxantrona e piroxicam é, no geral, bem tolerado. Uma monitorização dos parâmetros renais deve ser efetuada antecipadamente para que este protocolo possa ser considerado. Aquando do tratamento, deve monitorizar-se os parâmetros hematológicos e renais^{114,117}.

8.1.2.5. Gemcitabina e Piroxicam

A gemcitabina é um antimetabólito da deoxicitidina com atividade antitumoral^{75,118}. Foram relatados o seu uso em medicina veterinária em pequenas doses no carcinoma nasal e em tumores mamários^{75,119,120}. A dose utilizada é de 800 mg/m² administrada por via IV junto com uma solução salina (NaCl) a cada sete dias. Trabalho realizados por Marconato *et al.* (2011) determinaram um protocolo terapêutico juntando gemcitabina, piroxicam nas doses relatadas anteriormente e amoxicilina com ácido clavulânico administrado PO a uma dose igual a 25 mg/kg durante sete dias após as quatro primeiras injeções de gemcitabina⁷⁵.

Os efeitos adversos mais comuns são sinais gastrointestinais. Ocorram em 68,4% dos casos. Os sinais de vômito, quando ligeiros, aparecem inicialmente entre 24-36h após o tratamento e resolvem-se em 24-72h. Em caso de sinais mais graves, pode ser administrado o ondasetron a uma dose de 0,15 mg/kg por via IV. Os efeitos secundários hematológicos são mínimos e são caracterizados por neutropenia e trombocitopénia. Foram observados 73,7% animais sem sinais hematológicos. Este resultado pode ser explicado pela administração de amoxicilina e ácido clavulânico que leva à diminuição dos episódios febris, melhorando assim a qualidade de vida do animal⁷⁵.

A taxa de remissão observada no estudo de Marconato *et al.* (2011) foi de 27%. Contudo, a totalidade dos animais tratados apresentaram uma melhoria dos sinais clínicos após o primeiro e o segundo ciclo. Esta taxa de remissão encontra-se próxima dos protocolos com fármacos compostos por platina. Porém, a ausência de nefrotoxicidade é a sua grande vantagem quando se compara com o protocolo com cisplatina e piroxicam. É, por isso, considerado uma boa alternativa visto que apresenta a vantagem de ser mais seguro para os animais com um CCT avançado que podem apresentar prejuízos devido a sua idade, afeções comórbidas e fatores relacionados com a doença impossibilitando o uso de fármacos com platina⁷⁵.

8.1.3. Tratamento com Vinblastina

A vinblastina é um alcalóide potente que é geralmente utilizado em mastocitomas¹²¹. Num estudo laboratorial demonstrou-se que a vinblastina apresenta um efeito antiproliferativo potente contra as células do CCT¹²².

No estudo realizado por Arnorld *et al.* (2011), concluiu-se que a taxa de remissão do CCT com o protocolo terapêutico com vinblastina foi de 36% na dose de 3 mg/m² por via IV a cada

duas semanas. É de se notar que a maioria dos animais que entraram no estudo já tinham sido submetidos a protocolos terapêuticos anteriores sem resultados. No mesmo estudo observou-se que 39% dos animais, sendo a maioria de pequeno porte, apresentaram neutropenia de grau 3 ou 4. Esta predisposição dos cães de pequeno porte pode ser explicada pelas doses calculadas com base na área corporal. Recomenda-se, portanto, iniciar o protocolo com uma dose mais baixa (2,5 mg/m²) nos animais de pequeno porte¹⁰⁰.

8.1.4. Tratamento metronômico

Os tratamentos para o CCT podem levar a remissão completa ou parcial e a boa qualidade de vida para o animal, mas costumam tornar-se ineficientes com o passar do tempo. A quimioterapia metronômica consiste na administração de fármacos quimioterápicos a baixas doses, de forma repetida, para prevenir a progressão ou abrandar a progressão do tumor. Tem como principal objetivo a diminuição da angiogênese com origem tumoral e modular a função do sistema imunitário. Permite limitar o crescimento do tumor, sobretudo nos casos em que o tratamento não é frutuoso. A remissão, seja ela parcial ou total, não é o objetivo do tratamento metronômico, mas pode ajudar no controlo tumoral durante um longo período de tempo¹²³.

O clorambucil é um fármaco alquilante administrado oralmente a uma dose de 4 mg/m², tendo sido utilizado em outros tipos de tumor, nomeadamente hemangiosarcoma, mastocitomas e linfoma, demonstrando uma boa segurança¹²⁴. No estudo de Schrempp *et al.* (2013) realizado em animais com CCT, demonstraram que 70% dos animais apresentaram uma remissão parcial ou estabilização da doença. Sabendo que 94% desses animais já tinham sido submetidos a um tratamento anterior, concluiu-se que este protocolo terapêutico tem a vantagem de ser uma boa substituição para tratamentos não efetivos e que, por si só, representa um ótimo tratamento de segunda escolha. Para além disso, somente 23% dos animais apresentaram efeitos secundários ligeiros como diarreia, anorexia, letargia e anemia e neutropenia de grau 2¹²³.

8.1.5. Tratamento intravesical com Mitomicina C

O tratamento intravesical de CCT permite a administração de uma dose mais elevada de fármaco minimizando o risco de absorção sistémica e os seus efeitos adversos¹²⁵. Para tal, utiliza-se um fármaco que, após uma alteração enzimática ou espontânea, se torna um agente alquilante, a mitomicina C. A sua utilização no protocolo terapêutico intravesical no tratamento de CCT apresenta uma taxa de remissão de 42%^{118,125}, podendo ocorrer algumas reações adversas dose-dependentes como a toxicidade gastrointestinal, hematúria, estangúria, mielossupressão, lesões eritematosas no prepúcio ou no pénis ou uroabdómen¹²⁵.

No estudo realizado por Abbo *et al.* (2010), observou-se que a dose máxima tolerada de mitomicina C é de 700 µg/mL, dois dias consecutivos durante uma hora. No entanto, a dose pode ser modificada com objetivo da otimização do tratamento aumentando o tempo de permanência

da mitomicina C dentro da bexiga e os dias de tratamento por mês. As doses abaixo de 800 µg/mL, somente levam a sinais ligeiros de toxicidade¹²⁵.

A mitomicina C também pode ser administrada por via sistêmica, pois a sua baixa toxicidade permite a sua utilização tanto como agente individual tanto como em combinação com outros fármacos sistêmicos com objetivo de controlar metástases de CCT¹²⁵.

8.1.6. Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica consiste na administração de um fotossensibilizador capaz de localizar as células tumorais para que possa ser possível a sua ativação por uma luz a um certo comprimento de onda. A reação produzida causa danos oxidativos suficientes para destruir diretamente as células neoplásicas, causar um colapso vascular com morte do tumor por isquemia e promover uma reação inflamatória que leva a uma morte não específica das células tumorais^{126,127}.

Uma complicação da terapia fotodinâmica é o surgimento de necrose da espessura total da parede vesical. No entanto, pode ser evitada com a administração de ácido 5-aminolevulínico (ALA) que, apesar de não reagir à fotoestimulação, é convertido num fotossensibilizador altamente eficiente chamado protoporfirina IX (PpIX) nas células malignas epiteliais. Pois, a PpIX induzida pelo ALA apresenta uma acumulação mínima no tecido mesenquimatoso o que reduz a probabilidade de necrose da parede vesical. O ALA é administrado topicamente, por via IV ou PO, contudo, em 70,4% dos casos, a administração PO de ALA desencadeia vômito.^{126,127}

Em termos práticos, quatro horas após a administração de 60 mg/kg de ALA, o animal é anestesiado e, com ajuda de um ecógrafo, é inserido um laser díodo através da uretra até ao trígono vesical. O laser díodo é configurado para emitir uma luz com comprimento de onda igual a 635 nm durante 22 minutos e 13 segundos¹²⁷. No estudo realizado por Lucroy *et al.* (2003), o intervalo de livre progressão tumoral foi determinado a partir do tratamento fotodinâmico até o regresso dos sinais clínicos, ou de um aumento de mais 50% do volume do tumor. Observou-se que o valor mediano de livre progressão tumoral é de seis semanas¹²⁷.

As desvantagens desta técnica estão relacionadas com a colocação do laser que pode ser dificultada pelo espessamento uretral presente nalguns casos de CCT. Para além disso, é possível que a urina e o sangue contido na bexiga possam interferir na transmissão da luz e, consequentemente, diminuir a eficácia da terapia fotodinâmica¹²⁷.

8.1.7. Mycobacterium Cell Wall Fraction (MCWF)

O MCWF é um agente antitumoral produzido a partir de um microrganismo não patogénico chamado *Mycobacterium phlei*. Induz a apoptose das células neoplásicas e estimula a síntese de citocinas e quimiocinas pelas células do sistema imunitário¹²⁸.

Uma emulsão de MCWF é diluída numa solução de NaCl 0,9% que é, de seguida, introduzida numa bexiga vazia através de um catéter uretral. A solução fica retida durante 60

minutos, virando o animal para o outro lado a cada 30 minutos para se certificar que o agente entrou em contacto com toda a superfície da mucosa vesical. Este procedimento não necessita de sedação ou de anestesia. O protocolo terapêutico consiste, primeiramente, num período de administração do agente durante três dias consecutivos (SID) ou uma vez por semana ao longo de quatro semanas. É seguido por uma fase de manutenção com tratamento bi-semanal, e por uma fase *follow-up* em que o agente é administrado uma vez a 28 ou 30 dias¹²⁸.

O tratamento com MCFW pode tornar-se vantajoso, pois, no estudo realizado por Mario *et al.* (2017), demonstrou-se que a totalidade dos animais apresentaram uma melhoria dos sinais clínicos sendo que 40% manifestaram uma resolução completa dos sintomas. Além disso, foi evidenciado um animal com resposta parcial, ou seja, com uma redução do diâmetro da lesão de mais 30%, enquanto que os restantes animais apresentaram sinais de doença estável. Não foi encontrado nenhum sinal de reação adversa hematológica¹²⁸. Também foi demonstrado, ainda no estudo de Mario *et al.* (2017), que o MCWF pode ser administrado em combinação com piroxicam, pois esse potencia a sua atividade apoptótica¹²⁸.

Este método de tratamento apresenta a vantagem de não apresentar nenhum efeito adverso com simultânea melhoria dos sinais clínicos e redução do volume do tumor. Para além disso, é um procedimento facilmente executável que pode ser realizado tanto em clínica de primeiro cuidado tanto como em clínicas especializadas. No entanto, estudos mais aprofundados são necessários para que se possa definir a eficácia e segurança do tratamento do MCWF em cães com CCT¹²⁸.

8.1.8. Radioterapia

Ao efetuar uma radioterapia na zona pélvica, é possível tratar lesões neoplásicas da próstata, bexiga, área perineal e linfonodo ilíaco medial. No entanto, tecidos normais como o cólon, reto, uretra, osso, intestino delgado e medula espinal estão, a maioria das vezes, incluídos na zona de radiação. Existe, portanto, o risco de desenvolvimento de efeitos secundários agudos ou tardios¹²⁹.

8.1.8.1. Radioterapia intraoperatória

A radioterapia intraoperatória consiste na exposição dos tecidos tumorais a raios X ou γ (gama) a uma grande dose de radiação com exclusão dos tecidos sensíveis^{130,131}. A neoplasia que se pretende tratar pode ser irradiada *in situ* ou pode ser exteriorizada e tratada. Permite, portanto, irradiar seletivamente a massa tumoral com uma grande dose minimizando a dose para os tecidos normais a volta dele. No que diz respeito à tolerância do tecido normal, esta depende do seu tipo, da dose de radiação e do volume irradiado. A radioterapia intraoperatória é contraindicada em casos em que a massa não pode ser reduzida a 1,5 cm ou menos de espessura e em casos de existência de metástases distantes¹³¹.

Devido a baixa taxa de resposta da quimioterapia em resolver obstruções urinárias e a sua grande probabilidade de toxicidade, outras modalidades de citoredução do tumor foram estudadas. A radioterapia intraoperatória apresenta uma taxa de sobrevivência de 69% e 23% com doses que variam de 10 a 35 Gray (Gy) num estudo de um ano e noutro de dois anos, respetivamente¹³⁰⁻¹³².

O CCT necessita, a maioria das vezes, de radioterapia de toda a bexiga. Esta pode resultar em fibrose severa e irreversível causando uma incontinência urinária por falta de distensão vesical. No estudo realizado por Poirier *et al.* (2004), somente um dos dez animais apresentou uma reação aguda após o tratamento radioterápico. Contudo, foram observados efeitos adversos tardios em 40% dos cães. Apresentaram sinais de hiperpigmentação e incontinência urinária. Quando os ureteres se encontram incluídos no campo cirúrgico ficam usualmente estenosados e fibróticos levando assim a hidro-ureteres e hidronefrose secundários um mês após o tratamento. A extensão dessas lesões é rara, mas podem levar a uma insuficiência renal ou a uma pielonefrite. A dose deve ser menor ou igual a 25 Gy para minimizar as complicações renais e ureterais ^{131,133,134}.

8.1.8.2. Radioterapia convencional

A maioria das vezes, a radioterapia intraoperatória é precedida ou seguida por uma radioterapia convencional externa dita fracionada. A radioterapia convencional pode ser efetuada com doses altas, porém apresenta uma incidência de 39-56% de complicações severas como colite crónica, cistite, estenose e perfuração do cólon^{129,135,136}.

8.1.8.2.1. Radioterapia guiada por TAC

Através de imagens obtidas pela TAC, torna-se possível diminuir a probabilidade de atingir tecidos sãos e, portanto, reduzir as complicações associadas à radioterapia. O animal é posicionado em decúbito lateral e delimita-se uma margem de 1 cm além da área de tratamento para que seja possível atingir todos os tecidos desejados. O tamanho da bexiga afeta a área de tratamento, isto é, quanto mais pequena for a bexiga, menos efeitos adversos serão evidenciados. Para além disso, A probabilidade de complicações pode aumentar pela inclusão de linfonodos na área de efeito¹³⁶.

No estudo realizado por Nolan *et al.* (2012) evidenciaram-se complicações gastrointestinais como colite ligeira a moderada e urinárias agudas como hematúria e estrangúria em 38% e 10% dos casos, respetivamente. Também foram observadas complicações tardias como estenose retal, ureteral e uretral que tiveram de ser resolvidas através de procedimentos cirúrgicos. Não foi possível determinar uma taxa de resposta ao tratamento do CCT neste estudo, porém, segundo os proprietários, 60% dos animais apresentaram uma melhoria dos sinais clínicos com subsequente melhoria da qualidade de vida do animal e 30% não observaram

nenhuma alteração do seu estado clínico. Este resultado permite concluir que a radioterapia guiada por imagem apresenta um benefício potencial para 90% dos animais tratados ¹³⁶.

8.1.8.2.2. Radioterapia convencional com dose baixa

Com o objetivo de reduzir os efeitos adversos associados aos tratamentos do CCT com radioterapia, sugeriu-se uma irradiação na zona pélvica com uma dose por fração inferior a 3 Gy^{129,131}. Choy & Fidel (2016) realizaram um estudo em 13 animais em que se realizaram 10 frações com doses de 2,7 Gy uma vez por dia, de segunda a sexta, durante 12 dias. Verificou-se que quatro cães (31%) apresentaram efeitos adversos agudos ligeiros a moderado, como a dermatite perineal, colite, cistite e vaginite que foram resolvidos em seis semanas. Em dois animais (15%) ocorreu leucotriquia no abdômen. A taxa de resposta, entre as três e seis semanas após o começo do tratamento, foi de 61,5%. Permitiu a três animais (23%) com obstrução uretral conseguir urinar sem catéter nas primeiras duas até sete frações, ou seja, num período de três a oito dias. Um caso de obstrução ureteral unilateral com dilatação da pélvis e ligeira hidronefrose também foi resolvido¹³².

Em suma, a radioterapia convencional com dose baixa, devido a sua baixa toxicidade nas fases prévia como tardia, é considerada um bom protocolo paliativo tanto de primeira linha como de resgate. A sua MTS é de 17 dias. Contudo, são necessários mais estudos para se descobrir se a radioterapia convencional com dose baixa é um bom tratamento de resgate nos casos de resistência aos agentes quimioterápicos¹³².

8.2. Tratamento cirúrgico

O papel da cirurgia no tratamento do CCT não é a excisão curativa da massa, mas sim um tratamento paliativo em combinação com outras terapias de modo a prolongar a sobrevivência do animal e melhorar a sua qualidade de vida⁵⁰. Também permite a recolha de amostras de tecidos para o diagnóstico histopatológico e restaurar a micção ¹²⁸.

É de extrema importância que as luvas e os instrumentos utilizados aquando da cirurgia sejam substituídos antes do encerramento da ferida cirúrgica de forma a prevenir a implantação de células tumorais na parede abdominal^{40,50,137}.

8.2.1. Cuidados anestésicos e cirúrgicos

Antes da realização de qualquer procedimento cirúrgico a um animal com CCT, é fundamental a realização de um hemograma, provas de coagulação e perfil bioquímico com particular foco na função renal. A realização de um ionograma também é fundamental para a avaliação do estado hidroeletrólítico do animal e como complemento na avaliação da função renal. A escolha dos fármacos anestésicos e dos protocolos de fluidoterapia devem ser dirigidos ao resultados das análises pré-cirúrgicas, de forma a se reestabelecer o equilíbrio

hidroeletrolítico e evitar o agravamento da doença renal (por fluidoterapia inadequada e fármacos nefrotóxicos) ou potencializar o risco de depressão cardíaca (agravada por eventual hipercalémia)⁵⁰.

A monitorização das pressões arteriais pré, peri e pós-operatórias é de crucial importância para assegurar uma boa taxa de filtração glomerular. Pelo que a fluidoterapia em combinação com o protocolo anestésico devem assegurar uma pressão arterial média intraoperatória superior a 70 mmHg⁵⁰.

É importante monitorizar o débito urinário durante e depois de uma cirurgia vesical, pois permite obter informações cruciais no que diz respeito à função renal. A produção de urina normal é de 1 a 2 mL/kg/h e encontra-se reduzida em animais hipotensos e/ou com doença renal⁵⁰.

Antes da cirurgia, se a bexiga estiver cheia, pode ser esvaziada através de um catéter uretral. Aquando da cirurgia, é possível esvaziá-la com uma seringa e uma agulha ou por aspiração através da incisão efetuada para a cistotomia. Uma manipulação delicada dos tecidos vesicais é de extrema importância, uma vez que o urotélio tem capacidade de se tornar rapidamente edematoso e congestionado quando manuseado. Recomenda-se, para tal, o uso de suturas de suspensão e de compressas húmidas para manuseamento da bexiga. Recomenda-se, também, a aspiração frequente de urina para que se possa visualizar melhor as diferentes estruturas e para que se minimize a utilização de compressas húmidas. É contraindicado a utilização de diatermia para efetuar uma hemostase, uma vez que leva a carbonização dos tecidos e, consequentemente, ao atraso da cicatrização. Recomenda-se, portanto, o uso de pinças hemostáticas Halstead Mosquito e irrigação com solução salina fria na extremidade do vaso sanguíneo. Para além disso, é também recomendada a incisão no tecido vesical com uma tesoura de tipo Metzenbaum *supercut* para minimizar o traumatismo tecidual e o uso de um afastador abdominal para proporcionar um ótimo acesso e visualização da bexiga. É apreciado a ajuda de um assistente para que se possa assegurar a manipulação atraumática dos tecidos e para que seja possível reduzir o tempo da cirurgia⁵⁰.

8.2.2. Cistotomia

A cistotomia, em casos de CCT, é indicada para a realização de biópsias ou excisão de massas vesicais. Em casos de cistite severa concorrente, é também indicada uma biópsia e cultura da parede vesical. A cistotomia ventral é mais fácil de realizar, permite uma boa visualização das entradas ureterais e reduz o risco de dano iatrogénico nessas mesmas^{50,138}.

As complicações da cistotomia estão relacionadas com uroabdómen, hematúria e disúria. A primeira ocorre em menos de 1,5% dos casos enquanto que a hematúria e a disúria foram descritas em 37% até 50% dos casos, respetivamente¹³⁸.

8.2.3. Cistectomia parcial e completa

8.2.3.1. Cistectomia parcial

A cistectomia parcial (procedimento realizado no caso clínico descrito na secção seguinte) está indicada em casos de persistência do úraco, divertículo vesical, neoplasia ou pólipo vesical ou em casos de necrose da bexiga⁵⁰. No caso do CCT, reserva-se para casos em que o tumor está localizado em zonas passíveis de ressecção vesical como o ápex vesical, e em casos em que é possível retirar a massa com um a dois centímetros de margem de tecido normal⁴⁰.

A cirurgia por si só nunca é curativa devido a frequência e a recorrência da doença metastática⁵⁰. Para além disso, após excisão da massa tumoral, pode ocorrer transformação neoplásica da mucosa remanescente por contacto com as mesmas substâncias carcinogénicas. Este acontecimento é chamado *cancer field effect* e ocorre quando toda a linhagem vesical sofre transformação neoplásica em resposta a agentes carcinogénicos na urina. Outras complicações relacionadas com a cistectomia parcial é a implantação de células tumorais na área da incisão cirúrgica e no espaço intraluminal. Além disso, por muito que se tenha cuidado com margens de excisão, devido ao carácter invasivo do CCT, uma excisão completa do tumor é improvável¹³⁹. No estudo de Knapp *et al.* (2000a), em 102 cães com CCT que foram submetidos à cirurgia, somente foi possível uma ressecção inteira do tumor em 2 cães (2%). O primeiro sofreu uma recidiva oito meses depois e o segundo desenvolveu metástases⁴⁵. Num estudo de Ribeiro *et al.* (2018), no relato de caso descrito, concluiu-se que, apesar das complicações relatadas, os resultados foram aceitáveis, pois, o animal apresentou uma sobrevivência livre de progressão (SLP) de 610 dias¹³⁹.

Se uma grande quantidade de tecido vesical for retirada, um tubo de cistostomia ou um catéter uretral podem ser colocados, pois, permitem que se possa descomprimir a bexiga no período pós-operatório. Em casos de ablação de uma ou ambas das aberturas ureterais, é possível a sua reimplantação noutra zona da parede vesical⁵⁰. Esta técnica é chamada ureteroneocistotomia e apresenta algumas complicações como hidro-ureter ou hidronefrose secundárias a estenose ureteral ou ao edema pós-operatório que resulta numa doença obstrutiva¹³⁹.

Na execução de uma cistectomia parcial, é importante deixar o trígono intacto para que se possa realizar a regeneração da mucosa vesical. Pois, é nesta zona que as células regenerativas se originam. Apesar de não se saber qual é a percentagem de tecido vesical que pode ser retirado sem resultar em incontinência urinária, evidenciou-se, no estudo de Kropp *et al.* (1996), que todos os animais sujeitos a cistectomia parcial de 35-40% da bexiga recuperaram as suas capacidades no fim de dez meses¹⁴⁰.

8.2.3.2. Cistectomia total

A cistectomia total permite a excisão radical do tumor e previne futuras potenciais obstruções urinárias¹³⁷. Devido à localização típica do CCT no trígono vesical e ao envolvimento da uretra, uma excisão cirúrgica completa do tumor não é sempre possível⁶⁷.

A cistectomia total com anastomose ureterocolônica é indicada em casos em que existe obstrução ao nível do trígono vesical. O objetivo desta técnica é a manutenção da micção pelo ânus e cura ou aumento do tempo de sobrevivência do animal^{141,142}. Permite um tratamento paliativo que aumenta a probabilidade de sucesso do tratamento adjuvante¹⁴². Contudo, esta técnica apresenta complicações gastrointestinais e neurológicas marcadas causadas por reabsorção de metabólitos pelo cólon que leva à acidose metabólica, hiperclorémia ou hiperamoniémia. Os sinais neurológicos representam 40% das complicações associadas à anastomose ureterocolônica e evidenciam-se por ataxia, estupor e convulsões intermitentes provocadas por encefalopatia hepática^{141,142}.

Devido à grande morbidade pós-cirúrgica associada à anastomose ureterocolônica, foram propostas novas abordagens como as anastomoses ureterovaginal e ureteroprepucial. A anastomose ureteroprepucial consiste, após remoção do pênis e da uretra distal, na criação de dois orifícios na mucosa prepucial permitindo a ligação com os ureteres através de suturas simples interrompidas com fio monofilamentoso 5-0 ou 6-0¹³⁷ (figura 34).



Figura 34: Aparência final da anastomose ureteroprepucial. A seta aponta para a abertura na mucosa prepucial¹³⁷

A anastomose ureterovaginal pode ser realizada de duas formas. A primeira (técnica A) consiste, após cistectomia total, na anastomose de um dos ureteres com o outro e conectar este canal comum ao lúmen vaginal. A segunda técnica (técnica B) consiste na anastomose dos ureteres individualmente ao lúmen vaginal¹³⁷ (figura 35).

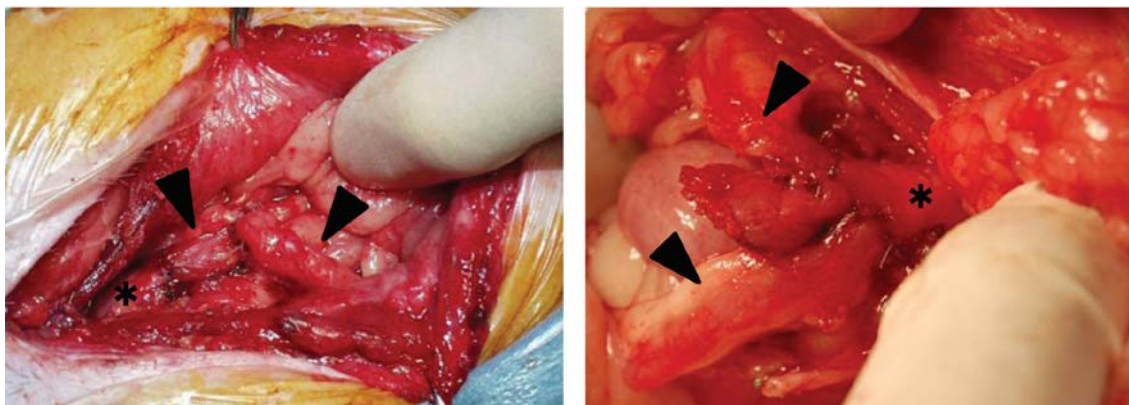


Figura 35: Aparências finais das duas técnicas de anastomose ureterovaginal (a imagem a esquerda representa a técnica A e a imagem a direita representa a técnica B). A ponta de seta indica o ureter e o asterisco representa a vagina¹³⁷

No estudo realizado por Saeki *et al.* (2015), evidenciou-se que nenhum dos animais apresentou sinais neurológicos ou gastrointestinais, provando assim que estas técnicas permitem prevenir a reabsorção de urina no trato gastrointestinal e diminuir a ocorrência das respectivas complicações. Para além disso, foi observado uma MTS de 385 dias. Contudo, demonstrou-se o aparecimento de outras complicações como deiscência das suturas (20% dos casos), oligúria (20% dos casos) e pielonefrite (em 30% dos casos). A deiscência das suturas pode ter ocorrido por falta de experiência do cirurgião. Resultou em azotemia pós-operatória devido a reabsorção de urina no peritôneo. Observou-se, também, a recorrência do tumor em 30% dos casos, o que indica a importância da remoção radical de todos os órgãos compostos por epitélio de transição¹³⁷.

8.2.4. Cistostomia

A colocação de um tubo de cistostomia temporário é indicada em casos em que se torna necessário estabilizar um animal com obstrução do trato urinário inferior, trauma vesical ou uretral ou nos casos pós-cirúrgicos. O tubo de cistostomia permanente é reservado para casos de obstrução do colo vesical, neoplasia uretral ou atonia vesical⁵⁰.

São tipicamente colocados aquando da cirurgia através da incisão realizada para a laparotomia. Para um uso temporário, utiliza-se um catéter de Foley ou de Pezzer, e, para casos de uso permanente, um tubo de gastrotomia humano, pois apresentam uma parte distal suave e atraumática em silicone com aberturas laterais para realizar *flushing* e a drenagem¹⁴³.

Complicações evidenciadas após a colocação de tubo de cistostomia são, por exemplo, dano do tubo por mastigação e deslocamento ou remoção do tubo pelo animal, quebra da ponta em cogumelos do catéter de Pezzer, formação de fístula, vazamento de urina a volta do tubo, prolapso retal, inflamação a volta da entrada do tubo, hematúria e obstrução do tubo. Para além disso, apresenta a desvantagem de predispor o animal a infeções do trato urinário¹⁴⁴.

8.2.5. Tratamento de obstrução do trato urinário secundária ao CCT

8.2.5.1. Ablação por laser díodo por endoscopia

A ablação dos tecidos neoplásicos com laser CO₂ em combinação com quimioterapia apresenta uma melhor resolução dos sinais clínicos do que os protocolos quimioterápicos por si só. Porém, este método requer a realização de uma laparotomia, levando a uma maior probabilidade de disseminação das células tumorais. Para além disso, requer a colocação obrigatória de um catéter nas primeiras 24-72h com hospitalização dos animais durante 10 a 14 dias antes da remoção das suturas. Por fim, com este método, a região cranial ao trígono vesical é de fácil acesso, porém o tratamento limita-se a esta zona¹⁴⁵.

Nas fêmeas, o endoscópio é inserido pela uretra e, aquando da progressão pelo lúmen uretral e da procura dos tecidos anormais, a mucosa é observada. Em machos, utiliza-se um endoscópio rígido que é colocado através de uma incisão de uretostomia perineal. Em ambos os casos, o procedimento é ecoguiado para ser possível a observação das lesões tumorais em três dimensões, diminuindo assim a probabilidade de o cirurgião lesionar a parede uretral e vesical¹⁴⁶.

Este protocolo paliativo é executado até a obstrução ser removida ou até o volume do tumor diminuir sem que a bexiga ou a parede uretral estejam comprometidos. Tem uma duração de 1,1-5h. No pós-operatório recomenda-se a administração de um AINE como piroxicam ou carprofen e de doxiciclina pelas suas propriedades antiangiogénicas^{146,147}. Em casos em que se suspeita de possível recorrência da obstrução pós-operatória, deve-se colocar um catéter de Foley uretral no final do procedimento¹⁴⁶.

No estudo realizado por Cerf & Lindquist (2012), 100% dos animais com CCT tratados com laser díodo apresentaram uma melhoria pós-operatória dos sinais de obstrução. Em 74% dos casos, o tratamento providenciou uma resolução da obstrução uretral e, consequentemente, uma melhoria da qualidade de vida com somente uma a duas sessões de tratamento. A MTS evidenciada neste estudo foi de 380 dias sem diferença significativa entre casos com e sem envolvimento uretral. Evidenciaram-se sinais de hematúria durante uma a duas semanas e sinais de desconforto alguns dias após o tratamento, que foram resolvidos sem ajuda de terapia adicional. Contudo, algumas complicações foram reportadas como cistite bacteriana em 50% dos casos, estrangúria em 5% dos casos e um caso de perfuração uretral levando a eutanásia do animal¹⁴⁶.

8.2.5.2. Stent uretral

A morbilidade associada a procedimentos cirúrgicos agressivos junto com a alta probabilidade de metástases distantes associada ao CCT levou ao desenvolvimento de novas técnicas paliativas com objetivo de reduzir os sinais clínicos obstrutivos associados à doença local¹⁴⁸.

O *stent* deve ser de diâmetro 10% mais largo do que o diâmetro máximo uretral (para permitir uma aposição adequada da mucosa e minimizar a probabilidade de migração do *stent*) e deve apresentar um comprimento suficiente para atingir a zona mais estreita do lúmen uretral¹⁴⁸.

No estudo realizado por Weisse *et al.* (2006), foram utilizados dois tipos de *stent*: o *stent* metálico expansível por balão e o *stent* autoexpansível. O primeiro permite uma colocação fácil e precisa e, devido ao balão que o caracteriza, é possível alterar o seu diâmetro. Neste mesmo estudo de Weisse *et al.* (2006), observou-se que 100% dos animais não apresentaram sinais de obstrução logo após a colocação do *stent*. Contudo, cerca de 67% dos animais intervencionados apresentaram sinais de estrangúria de oito horas até sete semanas após a realização do tratamento. Esta complicação pode ser explicada por uma dilatação excessiva do balão do *stent* que causou danos da mucosa uretral e, conseqüentemente, a um edema da mucosa secundário. Outra desvantagem deste *stent* é a sua relativa falta de flexibilidade e elasticidade comparado com o *stent* autoexpansível.

O *stent* autoexpansível é composto por nitinol, uma aliagem temperatura-dependente e elástica que apresenta uma biocompatibilidade excelente. No estudo realizado por Weisse *et al.* (2006), 100% dos animais não apresentaram nenhum sinal de obstrução logo após se ter efetuado o tratamento. Uma incontinência severa foi observada em 40% dos animais intervencionados, porém mostraram uma melhoria após a administração de fenilpropanolamina. Contudo, 20% dos animais tratados apresentaram sinais de incontinência urinária severa sem sinais de melhoria após o tratamento de suporte¹⁴⁸.

A MTS demonstrada no estudo de Weisse *et al.* (2006) foi de 20 dias. Para além disso, as complicações observadas foram relacionadas com a recorrência da obstrução por deslocamento do *stent* ou por progressão do tumor. O deslocamento dos implantes pode ser causado pela sua migração para a bexiga em casos em que o seu comprimento é insuficiente ou por uma regressão do tumor¹⁴⁸.

9. Monitorização e prognóstico

9.1. Resposta ao tratamento

A TAC é o método de diagnóstico mais eficaz no que diz respeito a medição do CCT⁶⁹. As guidelines *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECST) utilizam uma análise unidimensional das dimensões máximas do tumor e a percentagem de mudança no comprimento do mesmo para monitorização da resposta ao tratamento. Considera-se que o CCT está em progressão quando ocorre um aumento de volume de 20%, e em regressão quando ocorre uma diminuição de volume de 30%. Considera-se que o CCT está estável se não forem alcançados os valores referidos para progressão ou para regressão (figura 36)⁷⁹.



Figura 36: Medição de um tumor vesical utilizando o método linear ⁷⁹

Deve-se proceder ao estadiamento e à medição do tamanho das lesões quatro a oito semanas antes e depois do tratamento. Este é mantido se o volume do tumor estiver mais pequeno ou estável (se ocorrer menos de 50% de mudança de volume do tumor sem novas metástases) e na ausência de efeitos secundários. Em casos de progressão do tumor ou de toxicidade secundária ao agente terapêutico, o tratamento é interrompido. Por outro lado, em casos de remissão, o tratamento deve ser continuado durante cerca de quatro a oito semanas adicionais seguido de tratamento com piroxicam *ad eternum* ⁶⁷.

Quando se deteta o CCTPA, que pode ocupar a face ventral do abdómen e do tórax, considera-se que o prognóstico é mau. No estudo realizado por Higuchi *et al.* (2013), nenhum dos 24 animais apresentou uma remissão do CCTPA e somente 17% dos animais tratados apresentaram uma doença estável. A MTS entre a deteção de CCTPA até a morte é de 57 dias enquanto que a do CCT do diagnóstico até a morte do animal é de 231 dias. Concluiu-se que a resposta ao tratamento do CCTPA é menos favorável que a do CCT e, por isso, é necessário prevenir esta proliferação tomando cuidados especiais durante os procedimentos cirúrgicos e evitando as PAAF ⁶⁴.

Segundo Molnár & Vajdovich (2012), a idade do animal é um fator importante a ter em consideração no intuito de obter uma boa resposta ao tratamento. Para além disso, estes mesmos autores não relataram qualquer correlação entre a resposta ao tratamento e a raça do animal. Concluiu-se, também, que o tratamento mais eficaz do CCT é a cirurgia, independentemente do estadiamento, pois, a quimioterapia não permite aumentar consideravelmente o tempo de sobrevivência do animal. No entanto, a quimioterapia é um ótimo método terapêutico em casos em que a ablação do tumor é impraticável e, portanto, é utilizada em animais com estadiamento superior do CCT ¹⁴⁹.

A resposta ao tratamento pode ser ilustrada através da MTS dos animais estudados ou da SLP. No caso do tratamento do CCT com piroxicam como monoterapia, os animais

apresentaram uma MTS de 180-195 dias^{32,45}. Quando utilizado em combinação com a cisplatina, a MTS sobe para 329 dias, sendo que 50% desses animais sobreviveram mais do que um ano e um deles (7%) ainda se encontrava vivo aos 973 dias¹⁰⁴. Num estudo realizado por Knapp *et al.* (2000b), observou-se uma MTS de 246 dias em animais tratados com piroxicam e cisplatina. Quando a cisplatina foi administrada como monoterapia seguida por uma monoterapia com piroxicam, os animais apresentaram uma MTS de 309 dias¹¹⁰.

Os animais tratados com piroxicam e carboplatina apresentaram uma MTS de 161-263 dias e uma SLP de 73,5 dias. Foi observado que esta combinação está negativamente associada a um estadiamento TNM avançado e à invasão prostática por parte do CCT^{70,114}. Noutras combinações usadas no tratamento do CCT, como piroxicam com a mitoxantrona ou piroxicam com doxorubicina, os animais apresentaram uma MTS de 291 dias e uma SLP de 160 dias¹¹⁷ e uma MTS de 168 dias SLP de 103 dias e uma sobrevivência geral de 168 dias, respetivamente¹¹⁶. Por fim, os animais tratados com uma combinação do piroxicam com gemcitabina apresentaram uma MTS de 230 dias e uma mediana de tempo de remissão de 159 dias⁷⁵. De acordo com Robat *et al.* (2013), a MTS é prolongada pela cirurgia redutiva¹¹⁶.

Os AINEs podem ser utilizados como terapêutico em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. Os animais com CCT tratados com deracoxib apresentam uma MST de 323 dias e uma SLP de 133 dias. Demonstrou-se que, em cães em que o tratamento com deracoxib não foi sucedido, a instituição de um novo protocolo quimioterápico leva a uma maior MTS (371 dias)¹⁰⁸. Relativamente ao firocoxib, quando administrado como monoterapia no tratamento do CCT, os animais apresentam uma MTS de 152 dias e SLP de 105 dias. Quando administrada em combinação com cisplatina apresentam uma MTS de 179 dias. Porém, quando o protocolo terapêutico se inicia com cisplatina como agente individual e seguido por firocoxib administrada individualmente, a MTS é de 338 dias. Esta diferença pode ser explicada pela redução de resistência aos fármacos¹⁰⁹.

Os animais tratados com agentes quimioterápicos como monoterapia apresentam uma MTS mais baixa que aqueles tratados com os fármacos citados anteriormente. A administração de cisplatina como único agente terapêutico do CCT em cães demonstrou que estes apresentaram uma MTS de 130 dias¹¹³. No caso de monoterapia com vinblastina, os animais apresentaram uma MTS do diagnóstico até a morte de 299 dias e, do início do tratamento com vinblastina até a morte, de 147 dias, com uma SLP de 122 dias¹⁰⁰. Os animais que são tratados com mitomicina C administrada diretamente na bexiga apresentam uma MTS de 223 dias, com 20% dos animais vivos um ano após o início do tratamento, e uma SLP de 119,9 dias¹²⁵. Por fim, os animais submetidos a tratamento metronómico com clorambucil apresentaram uma SLP de 119 dias. Os cães com metástases apresentaram uma probabilidade 3,71 vezes maior de apresentar uma progressão do tumor do que os animais sem sinais de doença metastática. A MTS dos animais que receberam clorambucil foi de 221 dias, e é igualmente negativamente afetada pela presença de metástases distantes¹²³. No estudo de Schrempp *et al.* (2013) notou-se que os animais que foram tratados com doxiciclina após uma infeção por micoplasma

apresentaram um tempo de sobrevivência maior que os animais não tratados com doxiciclina¹²³. Isto pode ser explicado pelo facto que este fármaco possui efeitos antiangiogénicos que levam a diminuição da vascularização do tumor¹⁴⁷.

Demonstrou-se algumas variáveis negativamente associadas ao tempo de sobrevivência dos animais com CCT, nomeadamente a presença de metástases distantes, a administração prévia ao protocolo quimioterápico de inibidores das COX ou de piroxicam ou de firocoxib e envolvimento uretral do CCT^{32,123}.

No que diz respeito à cistectomia parcial, esta apresenta uma MTS de 348 dias e uma SLP de 235 dias. A MTS pode ser aumentada quando a cistectomia parcial é completada com uma terapia adjuvante¹⁵⁰. Pois, no estudo realizado por Marvel *et al.* (2017), os animais com CCT tratados com uma cistectomia parcial completada por uma terapia com piroxicam apresentaram uma MTS de 772 dias¹⁵⁰.

9.2. Elaboração do prognóstico consoante o estadiamento

Evidenciou-se no estudo realizado por Knapp *et al.* (2000a) uma correlação entre os diferentes parâmetros TNM. Assim sendo, existe uma correlação positiva entre a graduação elevada de um destes parâmetros com qualquer outro parâmetro. Foi, também, evidenciado no mesmo estudo que o envolvimento prostático está igualmente associado com um estadiamento mais elevado da doença do CCT. Constatou-se que uma graduação T elevada está associada ao sexo masculino e que uma graduação N elevada está associada a uma idade jovem. Também se demonstrou que 25% dos animais com CCT N0 desenvolveram metástases nos linfonodos entre o diagnóstico e a morte, 38% dos animais com M0 desenvolveram metástases distantes e que 57% dos animais com estágio N0 e M0 no momento do diagnóstico progrediram para N1/N2 ou M1 aquando da sua morte⁴⁵. O desenvolvimento de metástases, no decorrer da doença, mostrou-se estar associado com a invasão vascular e o envolvimento uretral. Pois, 76% dos animais com envolvimento uretral desenvolveram metástases distantes quando em comparação com 50% dos animais sem envolvimento uretral que não desenvolveram metástases⁴⁵.

Em relação à correlação entre o estadiamento do CCT e a resposta ao tratamento, demonstrou-se que a graduação T durante o diagnóstico e a classificação histológica são dois fatores associados com a remissão do CCT com quimioterapia ou terapia com piroxicam. No estudo realizado por Knapp *et al.* (2000a), uma remissão ocorreu em 30% dos animais com estadiamento T1 ou T2 enquanto que somente 5% dos animais apresentaram remissão com estadiamento T3⁴⁵.

Existe uma associação significativa entre o estadiamento TNM do CCT e a MTS. Um animal com estadiamento T1 ou T2 apresenta uma MTS de 218 dias enquanto que um animal com estadiamento T3 tem uma MTS de 118 dias. Para além disso, existe uma correlação negativa entre a sobrevivência do animal e o envolvimento prostático e uma correlação positiva entre a sobrevivência e a realização de desbridamento cirúrgico. A sobrevivência média de um

animal sem envolvimento prostático é de 211 dias vs 124 dias para um animal com envolvimento prostático⁴⁵. A diferença marcada do tempo de sobrevivência consoante a localização do tumor pode ser explicada pelo facto de que o volume da massa tumoral na uretra pode causar obstruções fatais do trato urinário enquanto que esta mesma massa no ápex, corpo ou trígono vesical sem envolvimento uretral não causa obstrução¹⁴⁶.

9.3. Infecção do trato urinário secundária ao CCT

Os animais com CCT apresentam um risco acrescido de infeção bacteriana secundária devido aos efeitos do tumor que levam a uma micção anormal, retenção de urina, a um urotélio alterado e a funções imunitárias comprometidas. A ITU secundária ao CCT pode levar a um agravamento dos sinais urinários, um decrescimento da qualidade de vida do animal e, visto que responde ao tratamento antibiótico, a uma falsa progressão do tumor^{85,151}. No estudo realizado por Budreckis *et al.* (2015), demonstrou-se que 75% dos animais com envolvimento uretral e 62% com envolvimento do trígono vesical foram diagnosticados com pelo menos uma ITU aquando do tratamento⁴⁶. Um dos desafios, no que diz respeito ao tratamento da ITU, é a resistência bacteriana perante os antibióticos comumente usados. Existem casos relatados de animais com ITU somente sensível a antibióticos nefrotóxicos ou muito caros ou até não sensível a qualquer tipo de antibacteriano. Em casos como estes, apesar de um possível controlo do tumor, esta resistência bacteriana leva a eutanásia do animal. Recomenda-se, portanto, urianálises periódicas e culturas de urina com TSA (Teste de sensibilidade aos antimicrobianos) para que a terapia com antibióticos possa ser baseada nos resultados obtidos, diminuindo assim a probabilidade de resistência¹⁵¹.

Também existe uma preocupação no que diz respeito a ITU recorrentes. Pois, considera-se que a infeção bacteriana, devido aos consequentes sinais de inflamação, possa desempenhar um papel importante no desenvolvimento do CCT e, assim, permitir a sua progressão e diminuir a resposta terapêutica¹⁵¹.

IV. CASO CLÍNICO

1. História pregressa

A Clémentine é uma cadela não esterilizada de raça Spitz com nove anos de idade. Chegou a consulta de cirurgia no dia 29 de outubro de 2019 com sinais crônicos de cistite, nomeadamente estrangúria, polaquiúria, disúria e episódios de incontinência urinária. É um animal que vive maioritariamente no interior e que tem a vacinação em dia. É alimentada pela tutora, sendo esta alimentação constituída por ração seca. Na altura da primeira consulta estava medicada com firocoxib e com escopolamina, desde há 15 dias. O caso veio referenciado devido à visualização de uma massa vesical aquando da ecografia realizada noutra clínica.

2. Sinais clínicos

A Clémentine encontrava-se alerta e responsiva, peso de 6,7 kg, 38,1 °C de temperatura corporal, uma frequência cardíaca de 120 bpm, pulso normal e auscultação cardíaca e pulmonar normal. As mucosas encontravam-se rosadas, húmidas e o tempo de repleção capilar foi inferior a dois segundos. O animal encontrava-se hidratado. Não foi encontrado qualquer tipo de sinal de linfadenopatia. Por fim, à palpação abdominal não demonstrou nenhum sinal de dor.

2.1. Exames complementares de diagnóstico

2.1.1. Análises bioquímicas e hemograma

Realizaram-se análises bioquímicas e hemograma (tabelas 26 e 27).

Tabela 26: Resultados das análises bioquímicas da Clémentine (29/10/2019)

BIOQUÍMICAS		
Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Glucose (g/L)	1,27	0,7-1,43
Ureia (g/L)	0,539	0,147-0,567
Creatinina (mg/L)	7,5	5-18
Proteínas totais (g/L)	75	52-82
Albumina (g/L)	38	22-39
Globulina (g/L)	37	25-45
Relação albumina/globulina	1	
Fosfatase alcalina (U/L)	228	23-212
Procalcitonina (%)	0,55	0,14-0,46

Tabela 27: Resultados do hemograma da Clémentine (29/10/2019)

HEMOGRAMA		
Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Eritrócitos ($\times 10^{12}$)	6,65	5,65-8,87
Hematócrito (%)	42,5	37,3-61,7
Hemoglobina (g/dL)	15	13,1-20,5
Volume corpuscular médio (fL)	63,9	61,6-73,5
Hemoglobina corpuscular média (pg)	22,6	21,2-25,9
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	35,3	32-37,9
Índice de distribuição eritrocitária (%)	16	13,6-21,7
Reticulócitos (K/ μ L)	24,6	10-110
Leucócitos ($\times 10^9$ /L)	8,48	5,05-6,76
Neutrófilos ($\times 10^9$ /L)	5,59	2,95-11,64
Linfócitos ($\times 10^9$ /L)	1,94	1,05-5,1
Monócitos ($\times 10^9$ /L)	0,42	0,16-1,12
Eosinófilos ($\times 10^9$ /L)	0,45	0,06-1,23
Basófilos ($\times 10^9$ /L)	0,08	0-0,1
Plaquetas (K/ μ L)	576 \uparrow	148-484
Volume plaquetário médio (fL)	9,6	8,7-13,2
Índice de distribuição do volume plaquetário (fL)	8 \downarrow	9,1-19,4

Verificou-se uma trombocitose, diminuição do índice de distribuição do volume plaquetário, e um aumento ligeiro da fosfatase alcalina e da procalcitonina.

2.1.2. Avaliação ecográfica

A avaliação ecográfica evidenciou a presença de uma massa vesical (figuras 37 e 38).

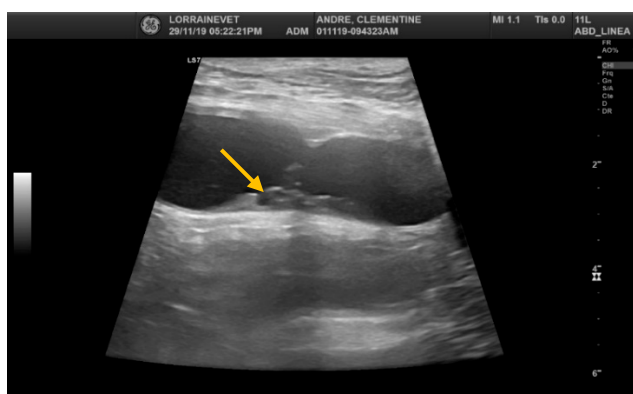


Figura 37: Imagem ecográfica da massa vesical (seta amarela) localizada no trígono vesical (corte sagital)

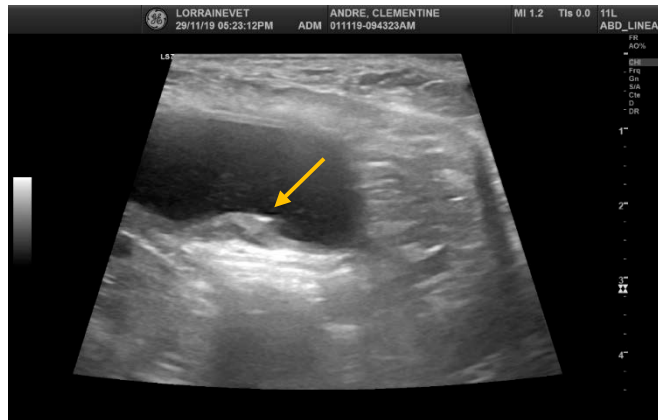


Figura 38: Segunda imagem ecográfica da massa vesical (seta amarela) localizada no trígono vesical (corte sagital)

A massa aparece como um espessamento de tecido difuso ao longo da parede vesical dorsal. Está localizada dorsalmente na região do trígono vesical.

2.1.3. TAC

A TAC permitiu localizar a massa de forma mais precisa e procurar potenciais metástases nos pulmões, linfonodos regionais, ossos, fígado, rins e glândulas adrenais, entre outros. Nesta secção somente será mostrado a localização e extensão da massa na bexiga. A imagem obtida através da TAC pode ser observada na figura 39.

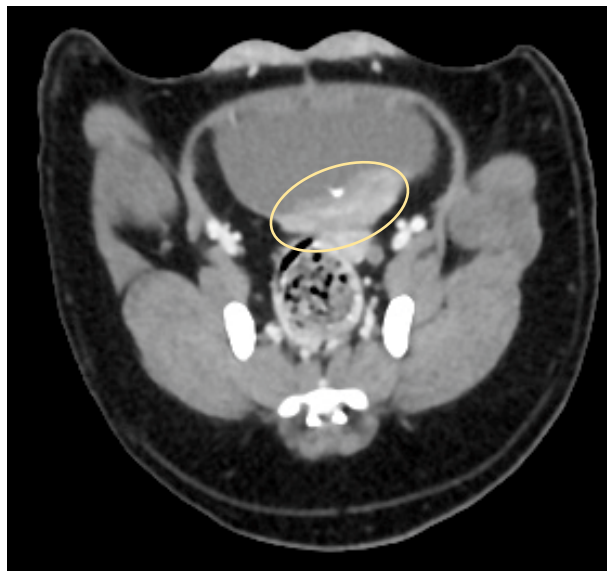


Figura 39: Imagem obtida da Clémentine através da TAC (após administração de contraste) (a massa é delimitada pelo círculo amarelo)

As imagens da TAC permitiram concluir que a massa vesical se encontrava na região do trígono vesical dorsal. É volumosa com base larga e contorno irregular. O seu parênquima é

heterógeno com pequenas mineralizações superficiais. Concluiu-se, portanto, a presença de uma infiltração tumoral primária. Também foi observada uma obstrução da abertura ureteral esquerda na bexiga, que originou um megaureter e pielectasia esquerda ligeira. Não foi encontrado nenhum sinal de infiltração metastática.

Os diagnósticos diferenciais colocados foram um CCT ou um sarcoma vesical, necessitando a realização de exames adicionais para se alcançar o diagnóstico definitivo.

2.2. Tratamento cirúrgico e recolha de amostras

Após se terem explicado os riscos e benefícios da cirurgia à tutora da Clémentine, esta foi internada e procedeu-se a cistectomia parcial no dia 31 de outubro de 2019. A pré-medicação consistiu na administração de dexmedetomidina (5 µg/kg) com butorfanol (0,5 mg/kg). Seguiu-se a indução anestésica com propofol (1mg/kg), seguido pela intubação endotraqueal e a manutenção com isoflurano. Realizou-se a tricotomia e a Clémentine foi colocada em decúbito dorsal na mesa de cirurgia onde se efetuou a assepsia.

A cirurgia iniciou com uma laparotomia com incisão ao nível da linha branca seguida de isolamento da bexiga com compressas húmidas e fixação no ápex vesical para a manipulação não traumática da parede vesical. Ao realizar-se a cistotomia, observou-se uma massa ao nível do trígono vesical muito próxima das duas aberturas ureterais. Para permitir uma excisão da massa com margens de segurança foi necessária a realização de uma neoureterocistostomia (figura 40).

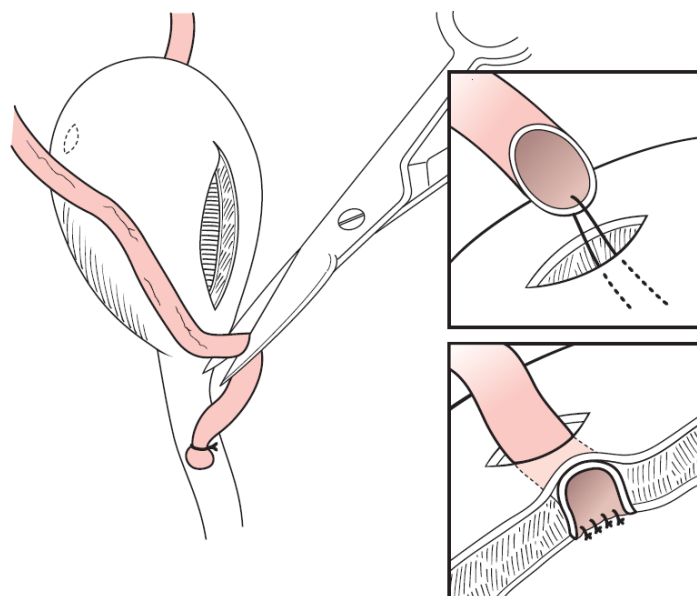


Figura 40: Neoureterocistostomia (a imagem evidencia o procedimento efetuado no caso de um ureter ectópico) ¹⁴⁷

Efetuuou-se a cistectomia parcial com a excisão de uma massa com 1 cm de margem de segurança macroscópica. O colo vesical foi suturado com um fio monofilamentoso de

polidioxanona (PDS) 3/0 através de suturas simples contínuas. Realizou-se, de seguida, uma disseção roma dos ureteres até ao colo vesical. Foram cortados transversalmente e suturados, mais cranialmente, na mucosa vesical através de uma sutura simples interrompida com um fio PDS. Com o objetivo de promover uma melhor irrigação sanguínea e permitir uma melhor cicatrização, realizou-se uma omentalização da zona da cirurgia. O *output* urinário foi avaliado ainda no período peri-operatório. A camada muscular da parede abdominal foi encerrada com um fio PDS 2/0 através de uma sutura simples contínua. Por fim, a camada subcutânea e a pele foram encerradas através de suturas simples interrompidas.

Após a cirurgia, a Clémentine encontrava-se em bom estado clínico. Todos os seus parâmetros vitais encontravam-se dentro de valores normais além de uma ligeira hipotermia. O seu plano terapêutico aquando do internamento pós-operatório consistiu na administração de lactato de ringer 2 mL/kg/h, metadona 0,2 mg/kg a cada quatro horas, cefazolina 30 mg/kg BID, meloxicam 0,1 mg/kg SID, maropitant 1 mg/kg SID, omeprazol 1 mg/kg SID e limpeza do local de incisão duas vezes por dia.

2.3. Progresso clínico

A Clémentine ficou na clínica LorraineVet até ao dia 7 de novembro de 2019 e, durante esta semana de internamento, foi-lhe recolhido sangue para controlo hematológico e bioquímico, e foram efetuadas várias ecografias. Não se encontrou qualquer sinal de insuficiência renal, contudo aquando do exame ecográfico foi encontrado uma distensão piélica bilateral que aumentou do dia 4 de novembro de 2019 até dia 7 de novembro de 2019 (figura 41).



Figura 41: Imagem ecográfica evidenciando uma distensão piélica ao nível do bacinete do rim esquerdo (0,37cm)

A Clémentine foi para casa com meloxicam SID, cefalexina BID e tramadol BID enquanto se esperava pelos resultados da histopatologia e da TSA da amostra recolhida da mucosa vesical.

No dia 15 de novembro de 2019, os resultados histológicos chegaram com o diagnóstico definitivo de carcinoma das células transicionais de alto grau de malignidade, permitindo concluir, com os resultados da TAC, que o estadiamento era: T2, N0 e M0. A avaliação histológica da amostra recolhida aquando da cirurgia também confirmou a excisão completa do tumor nas diferentes zonas observadas. Contudo, foram encontradas várias imagens de embolias vasculares demonstrando um processo em via de disseminação. Os resultados da bacteriologia foram negativos. No mesmo dia, aquando da ecografia de controlo, observou-se uma pielectasia do lado direito. Ao nível do rim esquerdo, a pielectasia anteriormente observada já não se encontrava presente. Devido ao grau alto de malignidade do CCT, sugeriu-se à tutora uma consulta especializada em medicina interna para se discutir acerca de um possível tratamento quimioterápico adjuvante. Esta consulta decorreu no dia 29 de novembro de 2019, na qual foram propostos dois protocolos terapêuticos possíveis. O primeiro consistia na administração de carboplatina à dose máxima tolerada (300 mg/m^2) e o segundo numa quimioterapia metronómica com clorambucil $2\text{-}4 \text{ mg/m}^2$ SID e firocoxib 5 mg/kg SID. O segundo protocolo foi aceite por razões económicas.

2.4. Desfecho e situação atual

A Clémentine iniciou o tratamento adjuvante e passou a ser acompanhada pela clínica veterinária onde usualmente se deslocava.

No caso de quimioterapia metronómica, o primeiro controlo com o especialista em medicina interna é efetuado três meses após a instituição do protocolo terapêutico. A Clémentine foi, portanto, vista na consulta especializada de medicina interna no início de março de 2020 para efetuar o controlo do CCT após a instituição da quimioterapia metronómica. Aquando do exame físico, a Clémentine encontrou-se em bom estado geral. A tutora relatou que o tratamento com clorambucil e firocoxib era bem tolerado. Contudo, também descreveu episódios de incontinência urinária a cada uma ou duas semanas. Para descartar uma recidiva do CCT ou uma afeção secundária realizou-se uma ecografia abdominal. Os rins encontravam-se normais, os ureteres não foram visualizados e os linfonodos ilíacos não se encontravam aumentados. A ausência de distensão piélica, que foi encontrada anteriormente nos dois rins, juntamente com a observação de ureteres normais permitiu-nos concluir a resolução da obstrução ureteral bilateral. Além disso, a ausência de adenomegália ilíaca permite-nos, hipoteticamente, descartar uma recidiva do CCT com infiltração linfática. Observou-se, no entanto, um espessamento difuso da parede vesical, sendo esse mais marcado na zona crânio-dorsal juntamente com uma urina hiperecogénica. Realizou-se uma cistocentese com consequente urianálise de tipo I e medição da densidade urinária. Na fita de urina foram encontrados eritrócitos (+), leucócitos (2+), proteinúria (2+) e um pH de 8. À observação macroscópica a urina aparecia esbranquiçada e, aquando da observação

microscópica, foram encontrados leucócitos e bactérias de tipo bacilos. Concluiu-se que a Clémentine apresentava uma ITU secundária ao tratamento imunomodulador e aos episódios de incontinência.

Com o objetivo de se conhecer a etiologia do espessamento da parede vesical, instituiu-se um tratamento antibacteriano de acordo com um TSA com, de seguida, controlos ecográficos de modo a acompanhar a sua evolução. Estes controlos ecográficos foram efetuados na clínica veterinária onde a Clémentine era usualmente acompanhada.

A Clémentine não voltou à clínica LorraineVet desde a sua consulta de controlo. Acredita-se, portanto, que o espessamento da parede vesical foi resolvido com o tratamento antibiótico e que a Clémentine continua com o tratamento com clorambucil e firocoxib.

3. Discussão do caso clínico

A Clémentine é um canídeo de raça Spitz, fêmea não esterilizada e com nove anos de idade. As queixas descritas pela tutora da Clémentine, nomeadamente estrangúria, polaquiúria, disúria e episódios de incontinência urinária coincidam com a sintomatologia descrita de complicações de CCT. No que diz respeito à distribuição epidemiológica do CCT, a Clémentine não se encaixa perfeitamente nos fatores de riscos anteriormente descritos. De facto, a raça Spitz não se encontra na lista de raças predispostas e, sendo não esterilizada, apresenta teoricamente ainda menos probabilidade de apresentar a doença. Encaixa-se na população de risco pelo facto de ser fêmea e pela sua idade ^{32,40,43,45,53,66,67}.

Chegou a consulta referida de cirurgia da clínica LorraineVet com queixas de cistite crónica e com uma massa vesical visível aquando da observação ecográfica. Sendo a Clémentine um caso referenciado por uma clínica veterinária, discutiu-se com a tutora sobre os resultados previamente obtidos e, portanto, conversou-se sobre os possíveis diagnósticos diferenciais de uma massa vesical. A tutora encontrava-se disposta a que tudo fosse realizado para que se pudesse descobrir a razão do desconforto do seu animal.

Realizou-se, portanto, uma ecografia para que se pudesse observar a massa vesical e para comparar possíveis alterações com a ecografia previamente realizada. A massa aparecia como um espessamento de tecido difuso ao longo da parede vesical dorsal. Encontrava-se localizada dorsalmente na região do trígono vesical.

A Clémentine foi então internada e procedeu-se a análises sanguíneas pré-anestésicas. Estas foram realizadas para que se possa avaliar a suas funções renais e sistémicas no momento da sua chegada e com o objetivo a monitorização dessas funções. Também permitiu certificar a baixa probabilidade de complicações anestésicas. Foram encontradas alterações no hemograma, com ligeira trombocitose e diminuição do índice de distribuição de volume plaquetário e nas análises bioquímicas, com um aumento ligeiro da fosfatase alcalina e da procalcitonina. Apenas a procalcitonina podia ilustrar sinais de inflamação, sendo eles provavelmente de origem urinária ¹⁵².

Para delimitar a massa vesical com alta precisão, realizou-se uma TAC. Para além disso, sendo que os diagnósticos diferenciais de uma massa vesical englobam uma doença tumoral, a TAC permitiu a pesquisa de eventuais metástases nos pulmões, linfonodos regionais, ossos, fígado, rins e glândulas adrenais, entre outros. As imagens obtidas através da TAC permitiram concluir que a massa vesical se encontrava na região do trígono vesical dorsal. Esses resultados permitiram aos clínicos concluir que havia uma elevada probabilidade da existência de uma infiltração tumoral primária embora sem evidências de metastização. Também foi observada uma obstrução completa ou parcial da abertura ureteral esquerda causadora de um megaureter e pielectasia esquerda ligeira. Estas alterações podem ser as causadoras da sintomatologia da Clémentine. Porém, a ausência de alterações nos parâmetros renais permitiu concluir que o rim esquerdo ainda não se encontrava totalmente debilitado.

Para que se possa identificar com certeza a natureza das células tumorais, tornou-se necessário a realização de uma recolha de amostra para a confirmação histológica. Esta podia ter sido efetuada por cistoscopia ou por cistotomia. Contudo, a cistotomia não está recomendada devido à possibilidade de disseminação de células tumorais pela parede abdominal ^{64,81}. Optou-se por uma exérese cirúrgica, pois considerou-se a melhor abordagem para o caso da Clémentine.

Procedeu-se, portanto, a cistectomia parcial com neoureterocistostomia devido à localização da massa, sendo esta muito próxima das aberturas ureterais. Aquando da cirurgia, aproveitou-se a exposição da bexiga para a recolha de amostras da mucosa vesical para avaliação histopatológica e para pesquisas bacteriológicas. Esta decisão justifica-se pelo facto de que a Clémentine apresentava uma cistite crónica e a pesquisa bacteriológica permitiria identificar o eventual agente causador dos seus sinais clínicos.

Foi colocado um catéter de Foley à Clémentine que permitiu controlar o seu *output* urinário e avaliar macroscopicamente a sua urina. O seu plano terapêutico pós-operatório consistiu na administração de lactato de ringer 2 mL/kg/h, metadona 0,2 mg/kg (se necessário) a cada quatro horas, cefazolina 30 mg/kg BID, meloxicam 0,1 mg/kg SID, maropitant 1 mg/kg SID, omeprazol 1 mg/kg SID e limpeza do local de incisão duas vezes por dia. A administração de antibiótico e anti-inflamatório é justificada após a realização de qualquer tipo de cirurgia como esta para prevenir tanto a infeção como a inflamação e promover uma analgesia, respetivamente. A administração de omeprazol pode ser justificada pela administração de anti-inflamatório, tendo em conta que esses podem ser irritantes para a mucosa gástrica ¹⁰⁶. O maropitant foi utilizado para prevenir os vômitos causados por eventuais nefropatias.

Aquando das ecografias de controlo pós-operatórias, não se observaram sinais de inflamação ou presença de líquido na cavidade abdominal, permitindo assim concluir, com algumas certezas, que o procedimento cirúrgico tinha sido efetuado sem complicações. Contudo, foi observado uma distensão piélica bilateral que parecia estar estável ao longo dos dias. Tendo em conta que, aquando da TAC pré-cirúrgica, se tinha observado uma pielectasia do lado esquerdo, a Clémentine foi para a casa com uma consulta marcada para a semana seguinte.

Os resultados da avaliação histológica da Clémentine revelaram o diagnóstico definitivo da sua massa vesical: um CCT de alto grau de malignidade. O seu estadiamento pude ser determinado junto com os resultados da TAC: T2, N0 e M0. De facto, não foi encontrado nenhum linfonodo regional ou distante infiltrado. A avaliação histológica igualmente confirmou a excisão completa da massa. Para além disso, os resultados da bacteriologia foram negativos. Contudo, foram encontradas várias imagens de embolias vasculares demonstrando um processo em via de disseminação.

Aquando da consulta de controlo, realizou-se uma ecografia onde foi encontrada uma pielectasia do lado direito. Ao nível do rim esquerdo, a pielectasia anteriormente observada já não se encontrava presente. Devido ao grau alto de malignidade do CCT e das alterações ao nível do bacinete e ureteres, sugeriu-se à tutora uma consulta especializada em medicina interna para se discutir acerca de um possível tratamento quimioterápico adjuvante. Foi prescrita uma quimioterapia metronómica com clorambucil 2-4 mg/m² SID e firocoxib 5 mg/kg SID. Apesar deste protocolo de terapêutica metronómica não promover uma maior MTS, aquela é relativamente bem aceite pelos tutores sendo que pode ser efetuado em casa ao contrário da quimioterapia em que o animal deve ficar internado durante 24 horas.

A Clémentine foi realizar duas consultas de controlo na sua clínica veterinária que consistiram na avaliação das funções renais e realização de controlos ecográficos. Três meses após a instituição do tratamento quimioterápico metronómico, foi identificada uma ITU, provavelmente secundária à terapia imunomoduladora e aos episódios de incontinência ^{153,154}. Esta pode ser a razão pela qual a parede vesical se encontrava espessada de maneira difusa. Sugeriram-se controlos ecográficos com o objetivo de seguir a evolução deste espessamento após o controlo da infeção. Foi instituído, portanto, um tratamento com um antibiótico de largo espectro (amoxicilina e ácido clavulânico) enquanto se esperava pelos resultados do TSA.

Desde março de 2020, a clínica LorraineVet não obteve informação sobre a Clémentine. Devido à boa comunicação que esta tem com as clínicas veterinárias referentes, acredita-se que, de momento (julho de 2020), a Clémentine não demonstra sinais de recidiva do CCT ou sinais de complicações secundárias que possam deteriorar o seu estado geral.

Num estudo realizado por Milovancev *et al.* (2020), foi evidenciado um caso de um cão com CCT semelhante ao caso da Clémentine. Este sofreu uma cistectomia parcial e foi tratado com mitoxantrona e piroxicam. O tratamento adjuvante foi, de seguida, substituído por um protocolo terapêutico adjuvante com clorambucil. Devido a sinais de ITU progressivos, o animal foi eutanasiado 439 dias após a cirurgia ¹⁵⁵. A comparação com o caso da Clémentine é dificultada pelo facto de não se poder determinar, ainda, o seu tempo de sobrevivência após a cirurgia. Contudo, de momento (julho de 2020), a Clémentine apresenta um tempo de sobrevivência após a cirurgia de aproximadamente 250 dias.

V. CONCLUSÃO

O CCT é a neoplasia vesical mais comum do cão e pode estender-se ao longo de todo o trato urinário. A sua etiologia não é conhecida, porém é considerada multifatorial sendo que os cães entre os 9 e 11 anos, de raça Scottish Terrier, fêmeas e castrados ou esterilizadas apresentam uma maior predisposição.

Recomenda-se, portanto, a instituição de métodos profiláticos para cães predispostos como a instauração de uma dieta com a incorporação de legumes verdes três vezes por semana ou por testes de antigénio na urina que certifica que o animal não apresenta um CCT.

O tratamento dos animais afetados, quando efetivo, permite ao animal uma boa qualidade de vida devido à redução dos sinais de obstrução e de insuficiência renal. É possível uma remissão completa do CCT com base em tratamento cirúrgico e tratamentos adjuvantes.

É um tumor especialmente estudado por clínicos de medicina humana pelo facto que o CCT canino é extremamente similar ao CCT humano. Devido à população canina predisposta bem delimitada e ao desenvolvimento rápido do CCT canino, foram realizados vários estudos em animais financiados pela medicina humana. De facto, sendo as formas invasivas bastante frequentes no CCT canino, a avaliação do tumor nesta espécie é facilitada. Existe, portanto, uma ajuda mútua entre a medicina humana e veterinária no que diz respeito à avaliação do CCT e ao futuro desenvolvimento de ferramentas de prognóstico e de tratamento.

O estágio curricular realizado durante cinco meses foi extremamente enriquecedor e permitiu ao estagiário obter uma perceção do funcionamento de uma clínica veterinária. Para além disso, permitiu consolidar os conhecimentos teóricos obtidos e transmiti-los para a prática. O facto da clínica LorraineVet apresentar várias áreas de especialização possibilitou uma aprendizagem aprofundada com um corpo clínico entusiástico e rigoroso em diversas áreas da medicina veterinária. Todas as expectativas foram superadas e a realização deste estágio curricular contribuirá, seguramente, para a definição do futuro profissional do estagiário.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Jergens AE, Simpson KW. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front Biosci Elite Ed.* 2012;4(4):1404–1419.
2. LeCouteur RA, Withrow SJ. Tumors of the Nervous System. In: *Small Animal Clinical Oncology, 4th Edition.* 29. ; 2007:659-685.
3. Stoica G, Kim H-T, Hall DG, Coats JR. Morphology, immunohistochemistry, and genetic alterations in dog astrocytomas. Angeles CASAGEPSCL, ed. *Vet Pathol.* 2004;41(1):10–19.
4. Young BD, Levine JM, Brian F, et al. Magnetic resonance imaging features of intracranial astrocytomas and oligodendrogliomas in dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2011;52(2):132–141.
5. Westropp JL, Lulich J. Medical Management of Urolithiasis. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, Third Edition.* ; 2017:304-310.
6. Queau Y, Biourge VC. Nutritional Management of Lower Urinary Tract Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* ; 2017:1953-1960.
7. Sharman MJ, Mansfield CS. Sinonasal aspergillosis in dogs: a review. *J Small Anim Pract.* 2012;53(8):434–444.
8. Read RA, Broun HC. Entropion correction in dogs and cats using a combination Hotz–Celsus and lateral eyelid wedge resection: results in 311 eyes. *Vet Ophthalmol.* 2007;10(1):6–11.
9. Beal MW. Respiratory Interventional Therapies. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* ; 2017:1285-1297.
10. Fossum TW. Surgery of the Upper Respiratory System. In: *Small Animal Surgery, 4th Edition.* Vol 29. ; 2013:906-957.
11. Barnard N, Library BSAVA. What's new in atopic dermatitis? BSAVA Congress Proceedings 2017. Published April 2017.
<https://www.bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443439.ch33sec1>
12. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res.* 2015;11(1):196.
13. Olivry T, Deboer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.* 2015;11(1):1–15.
14. Deboer D. New drugs on the block. Published April 2018.
<https://www.bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443590.ch20sec1>
15. Fossum TW. Surgery of the Reproductive and Genital Systems. In: *Small Animal Surgery, 4th Edition.* 27. ; 2013:780-855.

16. Skeen TM, Olby NJ, Munana KR, Sharp NJ. Spinal arachnoid cysts in 17 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39(3):271–282.
17. Stone M. Immune-Mediated Polyarthritides and Other Polyarthritides. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* Vol 203. ; 2017.
18. Stern JA, Meurs KM. Myocardial Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* ; 2017:3071-3091.
19. Chetboul V. Feline Myocardial Diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* ; 2017:3092-3140.
20. Lisa FM, Rush JE, Stern JA, Huggins GS, Maron MS. Feline hypertrophic cardiomyopathy: a spontaneous large animal model of human HCM. *Cardiol Res.* 2017;8(4):139.
21. Payne J, Luis Fuentes V, Boswood A, Connolly D, Koffas H, Brodbelt D. Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *J Small Anim Pract.* 2010;51(10):540-547.
22. Trehieu-Sechi E, Tissier R, Gouni V, et al. Comparative echocardiographic and clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in 5 breeds of cats: a retrospective analysis of 344 cases (2001-2011). *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):532-541.
23. Mooney CT, Peterson ME. Feline Hyperthyroidism. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 3rd Edition.* ; 2004:95-111.
24. Afonso MM, Gaskell RM, Radford A. Feline Upper Respiratory Infections. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition Section: 229.* ; 2017.
25. Corbee RJ, Booij-Vrieling HE, de Lest CHAV, et al. Inflammation and wound healing in cats with chronic gingivitis/stomatitis after extraction of all premolars and molars were not affected by feeding of two diets with different omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratios. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2012;96(4):671–680.
26. Johnston N. An updated approach to chronic feline gingivitis stomatitis syndrome. *Vet Pract.* 2012;44:34–38.
27. Harbour D, Howard P, Gaskell R. Isolation of feline calicivirus and feline herpesvirus from domestic cats 1980 to 1989. *Vet Rec.* 1991;128(4):77-80.
28. Knowles J, Gaskell R, Gaskell C, Harvey C, Lutz H. Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Vet Rec.* 1989;124(13):336.
29. Murphy MJ, Talcott PA. Anticoagulant Rodenticides. In: *Small Animal Toxicology, 3rd Edition Section: 32.* ; 2013.
30. Vail DM. Hematopoietic Tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* ; 2017.

31. Pelisari T, Souza CP, Santos KG, Fernandes SS. Percepção de proprietários de animais de companhia sobre a importância da imunização de cães e gatos. Published online 2010.
32. Mutsaers AJ, Widmer WR, Knapp DW. Canine transitional cell carcinoma. *J Vet Intern Med* 172. Published online 2003:136–144.
33. Griffin MA, Culp W, Rebhun RB. Lower urinary tract neoplasia. *Vet Sci*. 2018;5(4):96.
34. Patrick DJ, Fitzgerald SD, Sesterhenn IA, Davis CJ, Kiupel M. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J Comp Pathol*. 2006;135(4):190–199.
35. Kessler, Kandel-Tschiederer, Pfleghaar, Tassani-Prell. Primary malignant lymphoma of the urinary bladder in a dog: longterm remission following treatment with radiation and chemotherapy. *Schweiz Arch Für Tierheilkd*. 2008;150(11):565-569.
36. Liptak J, Dernell WS, Withrow SJ. Haemangiosarcoma of the urinary bladder in a dog. *Aust Vet J*. 2004;82(4):215-217.
37. Deschamps J-Y, Roux FA. Extravesical textiloma (gossypiboma) mimicking a bladder tumor in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2009;45(2):89–92.
38. Martinez I, Mattoon JS, Eaton KA, Chew DJ, DiBartola SP. Polypoid cystitis in 17 dogs (1978-2001). *J Vet Intern Med*. 2003;17(4):499-509.
39. Gelberg H. Urinary bladder mass in a dog. *Vet Pathol*. 2010;47(1):181-184.
40. Serra JC, Hill T, Lawrence J. Canine transitional cell carcinoma: a review of current paradigms. *Companion Anim*. 2016;21(1):21–28.
41. Henry CJ, Tyler JW, McEntee MC, et al. Evaluation of a bladder tumor antigen test as a screening test for transitional cell carcinoma of the lower urinary tract in dogs. *Am J Vet Res*. 2003;64(8):1017–1020.
42. Meuten DJ, Meuten TLK. Tumors of the Urinary System. In: *Tumors in Domestic Animals, Fifth Edition*. ; 2017:632-688.
43. Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, Dhawan D, Bonney PL, Young KE. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *ILAR J*. 2014;55(1):100–118.
44. Reed LT, Knapp DW, Miller M. Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma in 12 dogs. *Vet Pathol*. 2013;50(4):676–681.
45. Knapp DW, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2000;5(2):47–59.
46. Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE, Rebhun RB, Rodriguez CO, Skorupski KA. Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med*. 2015;29(3):828–833.

47. Evans HE, de Lahunta A. The Urogenital System. In: *Miller's Anatomy of the Dog, Fourth Edition.* ; 2013:361-405.
48. Beal A. The Urinary System. In: *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians, Third Edition.* ; 2015:445-463.
49. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. The Urogenital Apparatus. In: *Textbook of Veterinary Anatomy, Fourth Edition.* ; 2010:167-215.
50. Lipscomb VJ. Bladder. In: *Veterinary Surgery: Small Animal Expert Consult, Second Edition.* ; 2018:2219-2233.
51. Verlander JW. Urinary System. In: *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology, Sixth Edition.* ; 2006:212-232.
52. König HE, Liebich H-G. Sistema urinário. In: *Anatomia Dos Animais Domésticos, 6a Edição.* ; 2016:399-412.
53. Knapp DW, McMillan SK. Tumors of the Urinary System. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Fifth Edition.* ; 2013:572-582.
54. Evans BAJ, Hughes IA. Augmentation of androgen-receptors binding in vitro: studies in normals and patients with androgen insensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23(5):567–577.
55. Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224(8):1290–1297.
56. Raghavan M, Knapp DW, Dawson MH, Bonney PL, Glickman LT. Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(3):389–394.
57. Glickman LT, Schofer FS, McKee LJ, Reif JS, Goldschmidt MH. Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. *J Toxicol Environ Health Part Curr Issues.* 1989;28(4):407–414.
58. Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol.* 1989;141(5):1063–1069.
59. Coggins PR. Clinical pharmacology and preliminary evaluation of Cytosan (cyclophosphamide). *Cancer Chemother.* 1959;3:9–11.
60. Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH, Glickman LT. Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227(1):94–100.
61. Valli VE, Norris A, Jacobs RM, et al. Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. *J Comp Pathol.* 1995;113(2):113–130.

62. Houseright R, Webb JL, Claus KN. Pathology in Practice. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;247(4):357–359.
63. Colledge SL, Raskin RE, Messick JB, Tiffany RL, Wigle WL, Balog KA. Multiple joint metastasis of a transitional cell carcinoma in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2013;42(2):216–220.
64. Higuchi T, Burcham GN, Childress M, et al. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985–2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2013;242(4):499–506.
65. Owen LN, Organization WH, outros. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/edited by LN Owen. Published online 1980.
66. Borrego JF. Urogenital and Mammary Gland Tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition.* ; 2017:5136-5166.
67. Knapp DW. Tumors of the Urinary System. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Fourth Edition.* ; 2007:649-658.
68. Malek S, Murphy KA, Nykamp SG, Allavena R. Metastatic transitional cell carcinoma in proximal humerus of a dog. *Can Vet J.* 2011;52(9):1013.
69. Tilley LP, Francis W.K. Smith J. Transitional Cell Carcinoma. In: *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline, Sixth Edition.* ; 2016:1327-1328.
70. Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, et al. Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Vet Comp Oncol.* 2005;3(2):73–80.
71. Norris AM, Laing EJ, Valli VEO, et al. Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980–1985). *J Vet Intern Med.* 1992;6(3):145–153.
72. Borjesson DL, Christopher MM, Ling GV. Detection of canine transitional cell carcinoma using a bladder tumor antigen urine dipstick test. *Vet Clin Pathol.* 1999;28(1):33–38.
73. Billet J-PHG, Moore AH, Holt PE. Evaluation of a bladder tumor antigen test for the diagnosis of lower urinary tract malignancies in dogs. *Am J Vet Res.* 2002;63(3):370–373.
74. Pollard RE, Phillips KL. Diagnostic Imaging of the Urinary Tract. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, Third Edition.* ; 2017:84-115.
75. Marconato L, Zini E, Lindner D, Suslak-Brown L, Nelson V, Jeglum AK. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;238(8):1004–1010.
76. Macrì F, Pietro SD, Mangano C, et al. Quantitative evaluation of canine urinary bladder transitional cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasonography. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):84.
77. Caruso G, Salvaggio G, Campisi A, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced and gray-scale ultrasound. *Am J Roentgenol.* 2010;194(1):151–156.

78. Nicolau C, Bunesch L, Peri L, et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer. *Br J Radiol*. 2011;84(1008):1091–1099.
79. Leffler AJ, Hostnik ET, Warry EE, et al. Canine urinary bladder transitional cell carcinoma tumor volume is dependent on imaging modality and measurement technique. *Vet Radiol Ultrasound*. 2018;59(6):767–776.
80. Wisner E, Zwingenberger AL. Urinary Tract. In: *Atlas of Small Animal CT and MRI, First Edition*. ; 2015:584-603.
81. Nolan MW, Gieger TL, Vaden SL. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: Important challenges to consider. *Vet J*. Published online 2015.
82. Childress M, Adams LG, Ramos-Vara JA, et al. Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003–2008). *J Am Vet Med Assoc*. 2011;239(3):350-356.
83. Cuddy LC, McAlinden AB. Urethra. In: *Veterinary Surgery: Small Animal Expert Consult, Second Edition*. ; 2018:2234-2253.
84. Nyland TG, Wallack ST, Wisner ER. Needle-tract implantation following US-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Vet Radiol Ultrasound*. 2002;43(1):50–53.
85. Herrgesell EJ. Abdominal Ultrasound. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition*. ; 2017.
86. Lamb CR, Trower ND, Gregory SP. Ultrasound-guided catheter biopsy of the lower urinary tract: technique and results in 12 dogs. *J Small Anim Pract*. 1996;37(9):413–416.
87. Ramos-Vara JA, Miller MA, Boucher M, Roudabush A, Johnson GC. Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Vet Pathol*. 2003;40(1):55–62.
88. Monteros AEDL, Fernandez A, Millan MY, Rodriguez F, Herraes P, Mulas JMDL. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Vet Pathol*. 1999;36(3):179–190.
89. Hanazono K, Fukumoto S, Kawamura Y, et al. Epidermal growth factor receptor expression in canine transitional cell carcinoma. *J Vet Med Sci*. Published online 2014:14–32.
90. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):246–254.
91. Nutt JE, Mellon JK, Qureshi K, Lunec J. Matrix metalloproteinase-1 is induced by epidermal growth factor in human bladder tumour cell lines and is detectable in urine of patients with bladder tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(2):215–220.

92. Neal D, Bennett M, Hald R, et al. Epidermal-growth-factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *The Lancet*. 1985;325(8425):366–368.
93. Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erb B-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer*. 1994;69(6):1120–1125.
94. Johnson GC, Miller MA, Ramos-Vara JA. Comparison of argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs) and mitotic index in distinguishing benign from malignant canine smooth muscle tumors and in separating inflammatory hyperplasia from neoplastic lesions of the urinary bladder mucosa. *J Vet Diagn Invest*. 1995;7(1):127–136.
95. Crocker J, Boldy DAR, Egan MJ. How should we count AgNORs? Proposals for a standardized approach. *J Pathol*. 1989;158(3):185–188.
96. Bostock DE, Crocker J, Harris K, Smith P. Nucleolar organiser regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. *Br J Cancer*. 1989;59(6):915–918.
97. Bostock DE, Moriarty J, Crocker J. Correlation between histologic diagnosis mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. *Vet Pathol*. 1992;29(5):381–385.
98. McCleary-Wheeler AL, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Evaluation of an in vitro telomeric repeat amplification protocol assay to detect telomerase activity in canine urine. Published online 2010:1468–1474.
99. Rhyu S. Telomeres, telomerase, and immortality. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(12):884–894.
100. Arnold EJ, Childress MO, Fourez LM, et al. Clinical trial of vinblastine in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*. 2011;25(6):1385–1390.
101. Khan NK, Knapp DW, Denicola DB, Harris KR. Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *Am J Vet Res*. 2000;61(5):478–481.
102. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, Boddi V, Taddei GL. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) and P-glycoprotein-170 (MDR1) expression is associated with chemotherapy resistance and poor prognosis. Analysis in ovarian carcinoma patients with low and high survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(2).
103. Lee J-Y, Tanabe S, Shimohira H, et al. Expression of cyclooxygenase-2, P-glycoprotein and multi-drug resistance-associated protein in canine transitional cell carcinoma. *Res Vet Sci*. 2007;83(2):210–216.
104. Mohammed SI, Bennett PF, Craig BA, et al. Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res*. 2002;62(2):356–358.

105. Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TCK. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992;29(3):214–218.
106. Curry SL, Cogar SM, Cook JL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2005;41(5):298–309.
107. Knapp DW, Richardson RC, Chan TCK, et al. Piroxicam Therapy in 34 Dogs With TCC. *J Vet Intern Med*. 1994;8(4):273–278.
108. McMillan SK, Boria P, Moore GE, Widmer WR, Bonney PL, Knapp DW. Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc*. 2011;239(8):1084–1089.
109. Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, et al. Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*. 2013;27(1):126–133.
110. Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, et al. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(3):221–226.
111. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int*. 1993;44(3):643–653.
112. Daaugard G, Abildgaard U. Review cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;25:1–9.
113. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, et al. Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*. 1997;11(5):279–283.
114. Allstadt SD, Jr COR, Boostrom B, Rebhun RB, Skorupski KA. Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first-line treatment of urogenital tract transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med*. 2015;29(1):261–267.
115. Caroni P, Villani F, Carafoli E. The cardiotoxic antibiotic doxorubicin inhibits the Na⁺/Ca²⁺ exchange of dog heart sarcolemmal vesicles. *FEBS Lett*. 1981;130(2):184–186.
116. Robat C, Burton J, Thamm D, Vail D. Retrospective evaluation of doxorubicin–piroxicam combination for the treatment of transitional cell carcinoma in dogs. *J Small Anim Pract*. 2013;54(2):67–74.
117. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, et al. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):906–911.
118. Wellstein A, Glaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Cytotoxic Drugs. In: *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition*. ; 2018:1167–1201.

119. Leblanc AK, LaDue TA, Turrel JM, Klein MK. Unexpected toxicity following use of gemcitabine as a radiosensitizer in head and neck carcinomas: a veterinary radiation therapy oncology group pilot study. *Vet Radiol Ultrasound*. 2004;45(5):466–470.
120. Marconato L, Lorenzo RM, Abramo F, Ratto A, Zini E. Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Vet Comp Oncol*. 2008;6(2):90–101.
121. Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor—41 cases (1992–1997). *J Vet Intern Med*. 1999;13(5):491–497.
122. Dhawan D, Ramos-Vara JA, Stewart JC, Zheng R, Knapp DW. Canine invasive transitional cell carcinoma cell lines: in vitro tools to complement a relevant animal model of invasive urinary bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2009;27(3):284–292.
123. Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, et al. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*. 2013;242(11):1534–1538.
124. Leach TN, Childress MO, Greene SN, et al. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol*. 2012;10(2):102–112.
125. Abbo AH, Jones DR, Masters AR, Stewart JC, Fourez L, Knapp DW. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in dogs with localized transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med*. 2010;24(5):1124–1130.
126. Ridgway TD, Lucroy MD. Phototoxic effects of 635-nm light on canine transitional cell carcinoma cells incubated with 5-aminolevulinic acid. *Am J Vet Res*. 2003;64(2):131–136.
127. Lucroy MD, Ridgway TD, Peavy GM, et al. Preclinical evaluation of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for canine transitional cell carcinoma. *Vet Comp Oncol*. 2003;1(2):76–85.
128. Filion MC, Rodrigues L, Johannes C, Masic A. The in vitro and in vivo anti-cancer potential of Mycobacterium cell wall fraction (MCWF) against canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Acta Vet (Beogr)*. 2017;67(4):477–494.
129. Anderson CR, McNiel EA, Gillette EL, Powers BE, LaRue SM. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2002;43(2):187–192.
130. Walker M, Breider M. Intraoperative radiotherapy of canine bladder cancer. *Vet Radiol*. 1987;28(6):200–204.
131. Withrow SJ, Gillette EL, Hoopes PJ, McChesney SL. Intraoperative irradiation of 16 spontaneously occurring canine neoplasms. *Vet Surg*. 1989;18(1):7–11.
132. Choy K, Fidel J. Tolerability and tumor response of a novel low-dose palliative radiation therapy protocol in dogs with transitional cell carcinoma of the bladder and urethra. *Vet Radiol Ultrasound*. 2016;57(3):341–351.

133. Kinsella TJ, Sindelar WF, DeLuca AM, et al. Tolerance of the canine bladder to intraoperative radiation therapy: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(5):939–946.
134. Poirier VJ, Forrest LJ, Adams WM, Vail DM. Piroxicam, mitoxantrone, and coarse fraction radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: a pilot study. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40(2):131-136.
135. Arthur JJ, Kleiter MM, Thrall DE, Pruitt AF. Characterization of normal tissue complications in 51 dogs undergoing definitive pelvic region irradiation. *Vet Radiol Ultrasound*. 2008;49(1):85–89.
136. Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, et al. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for treatment of genitourinary carcinomas in dogs. *J Vet Intern Med*. 2012;26(4):987–995.
137. Saeki K, Fujita A, Fujita N, Nakagawa T, Nishimura R. Total cystectomy and subsequent urinary diversion to the prepuce or vagina in dogs with transitional cell carcinoma of the trigone area: a report of 10 cases (2005–2011). *Can Vet J*. 2015;56(1):73.
138. Thieman-Mankin KM, Ellison GW, Jeyapaul CJ, Glotfelty-Ortiz CS. Comparison of short-term complication rates between dogs and cats undergoing appositional single-layer or inverting double-layer cystotomy closure: 144 cases (1993–2010). *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240(1):65–68.
139. Ribeiro JO, Wittmaack MCN, Gomide PRS, et al. Partial cystectomy and bilateral ureteroneocystostomy for resection of invasive transitional cell carcinoma involving the trigone area of the bladder in a dog-case report. *Arq Bras Med Veterinária E Zootec*. 2018;70(3):661–666.
140. Kropp BP, Rippey MK, Badylak SF, et al. Regenerative urinary bladder augmentation using small intestinal submucosa: urodynamic and histopathologic assessment in long-term canine bladder augmentations. *J Urol*. 1996;155(6):2098–2104.
141. d’Avila GFL, da Silveira E, Baier ME, Gouvêa AS, Fagundes N, de Castro Beck CA. Ureterocolonic anastomosis in a dog with transitional cell carcinoma in the vesical trigone. *Acta Sci Vet*. 2016;44(1):5.
142. Stone EA, Withrow SJ, Page RL, Schwarz PD, Wheeler SL, Seim HB. Ureterocolonic Anastomosis in Ten Dogs with Transitional Cell Carcinoma. *Vet Surg*. 1988;17(3):147–153.
143. Stiffler KS, Stevenson M, Cornell KK, et al. Clinical use of low-profile cystostomy tubes in four dogs and a cat. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;223(3):325–329.
144. Beck AL, Grierson JM, Ogden DM, Hamilton MH, Lipscomb VJ. Outcome of and complications associated with tube cystostomy in dogs and cats: 76 cases (1995–2006). *J Am Vet Med Assoc*. 2007;230(8):1184–1189.
145. Upton ML, Tangner CH, Payton ME. Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*. 2006;228(4):549–552.

146. Cerf DJ, Lindquist EC. Palliative ultrasound-guided endoscopic diode laser ablation of transitional cell carcinomas of the lower urinary tract in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240(1):51–60.
147. Cox CA, Amaral J, Salloum R, et al. Doxycycline's effect on ocular angiogenesis: an in vivo analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1782–1791.
148. Weisse C, Berent A, Todd K, Clifford C, Solomon J. Evaluation of palliative stenting for management of malignant urethral obstructions in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2006;229(2):226–234.
149. Molnár T, Vajdovich P. Clinical factors determining the efficacy of urinary bladder tumour treatments in dogs: surgery, chemotherapy or both? *Acta Vet Hung*. 2012;60(1):55–68.
150. Marvel S, Séguin B, Dailey DD, Thamm D. Clinical outcome of partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the canine bladder. *Vet Comp Oncol*. 2017;15(4):1417-1427.
151. Fulkerson CM, Knapp DW. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *Vet J*. 2015;205(2):217–225.
152. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49:S57-S62.
153. Wood MW. Lower Urinary Tract Infections. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition Section: 330.* ; 2017:4809-4820.
154. Davidson AP. Reproductive Disorders in the Neutered Male or Female Dog. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, 8th Edition Section: 319.* ; 2017:4577-4596.
155. Milovancev M, Scharf VF, Townsend KL, et al. Partial cystectomy with a bipolar sealing device in seven dogs with naturally occurring bladder tumors. *Vet Surg*. 2020;49(4):794-799.